

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 5 月 1 日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/035610 A1(51) 国際特許分類: C07C 311/19, 311/29, 311/46,
323/59, A61K 31/198, 31/36, 31/381, 31/41, 31/421,
31/422, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/405, A61P
11/00, 43/00, C07D 257/04, 263/32, 271/06, 271/10,
277/26, 285/12, 317/56, 333/34, 409/12, 413/04, 417/04,
209/20, 409/04, 417/12, 413/12[JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目
1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI,Hideaki et al.);
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番
4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11046

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 24 日 (24.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

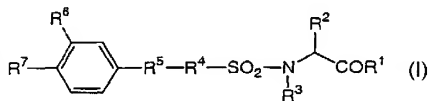
(30) 優先権データ:
特願 2001-330048
2001 年 10 月 26 日 (26.10.2001) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 1 番 8 号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊 文彦
(WATANABE,Fumihiko) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府
大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株
式会社内 Osaka (JP). 田村 嘉則 (TAMURA,Yoshinori)2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVE HAVING MMP INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: MMP 阻害作用を有するスルホンアミド誘導体

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I): (I) (wherein R¹
is hydroxy, etc.; R² is optionally substituted lower alkyl, etc.; R³ is hydrogen, etc.;
R⁴ is optionally substituted allylene, etc.; R⁵ is -C≡C-, etc.; and R⁶ and R⁷ each is
hydrogen, lower alkoxy, etc.), an optically active isomer thereof, a prodrug thereof,
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of any of these; and an inhibitor
against MMP-2, 8, 9, 12, and/or 13 which contains the compound as an active ingredient.

[続葉有]

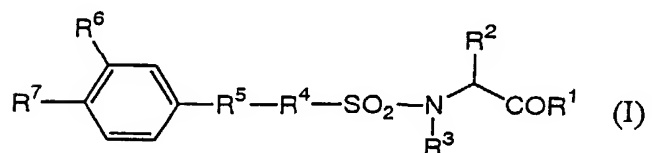


WO 03/035610 A1



(57) 要約:

一般式 (I) :



(式中、 R^1 はヒドロキシ等； R^2 は置換されていてもよい低級アルキル等； R^3 は水素原子等； R^4 は置換されていてもよいアリレン等； R^5 は $-C \equiv C-$ 等； R^6 、 R^7 はそれぞれハロゲン、低級アルコキシ等)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物および該化合物を有効成分として含有するMMP-2、8、9、12、および/または13の阻害剤。

明細書

MMP 阻害作用を有するスルホンアミド誘導体

5 技術分野

本発明はMMP-2、8、9、12、および／または13の阻害活性を有するスルホンアミド誘導体—特に、ジ置換ベンゼンスルホンアミド誘導体またはジ置換チアゾールスルホンアミド誘導体—に関する。

10 背景技術

細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が
15 関与している。MMPにはMMP-1(I型コラゲナーゼ)からMMP-23まで多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。また、組織破壊や繊維化を伴う各種病態(変形性関節炎、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症(HIV感染症))では病態の進行と前記酵素の発現(活性)上昇が相関していることが報告されて
20 いる。

MMP阻害作用を有するスルホンアミド誘導体が、特許文献1～6等に記載されている。

特許文献1：国際公開第97/27174号パンフレット

特許文献2：国際公開第99/04780号パンフレット

25 特許文献3：国際公開第00/63194号パンフレット

特許文献4：国際公開第00/15213号パンフレット

特許文献5：国際公開第01/83431号パンフレット

特許文献 6 : 国際公開第 97/44315 号パンフレット

特許文献 7 : 欧州特許出願公開第 757037 号明細書

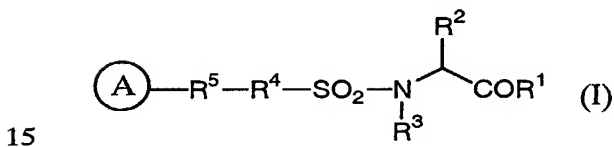
特許文献 8 : 欧州特許出願公開第 877018 号明細書

5 発明の開示

上記のような MMP の活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連する前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP 阻害剤の開発が望まれている。

- 10 本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の新規なスルホンアミド誘導体—特に、ジ置換ベンゼンスルホンアミド誘導体またはジ置換チアゾールスルホンアミド誘導体—が MMP-2、8、9、12 および／または 13 の阻害活性を示すことを見出した。

すなわち、本発明は、I) 一般式 (I) :



(式中、 R^1 は NH OH 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

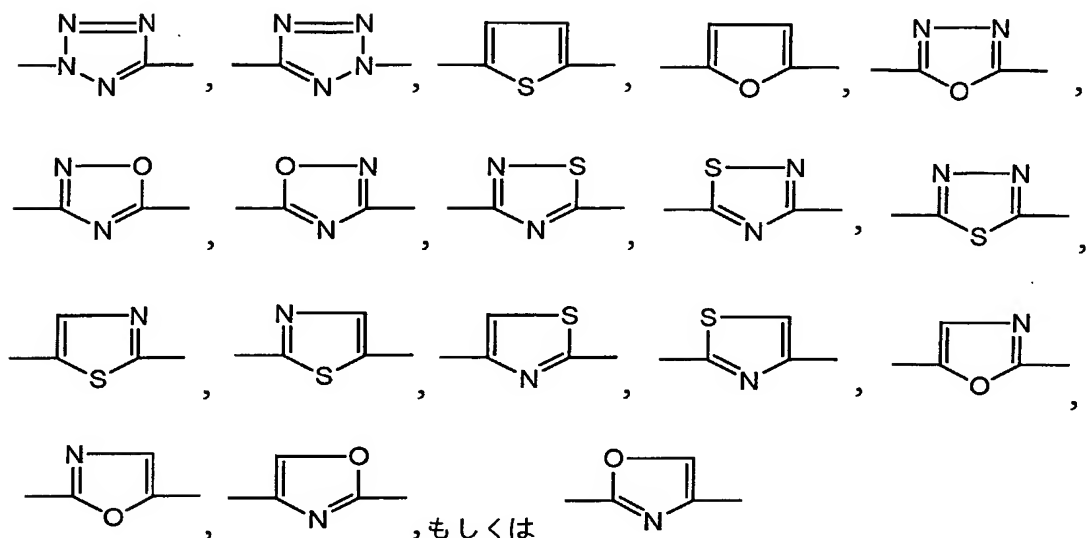
R^2 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

- 20 R^3 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R^4 は置換されていてもよいアリレンまたは置換されていてもよいヘテロアリレン；

- 25 R^5 は単結合、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}$

O—NH—、—N=N—、—N(R^A)—、—NH—CO—NH—、—NH—CO—
—、—O—、—S—、—SO₂—、—SO₂NH—、—SO₂—NH—N=CH—
または式：

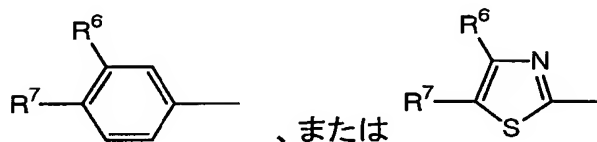


5 で表わされる基；

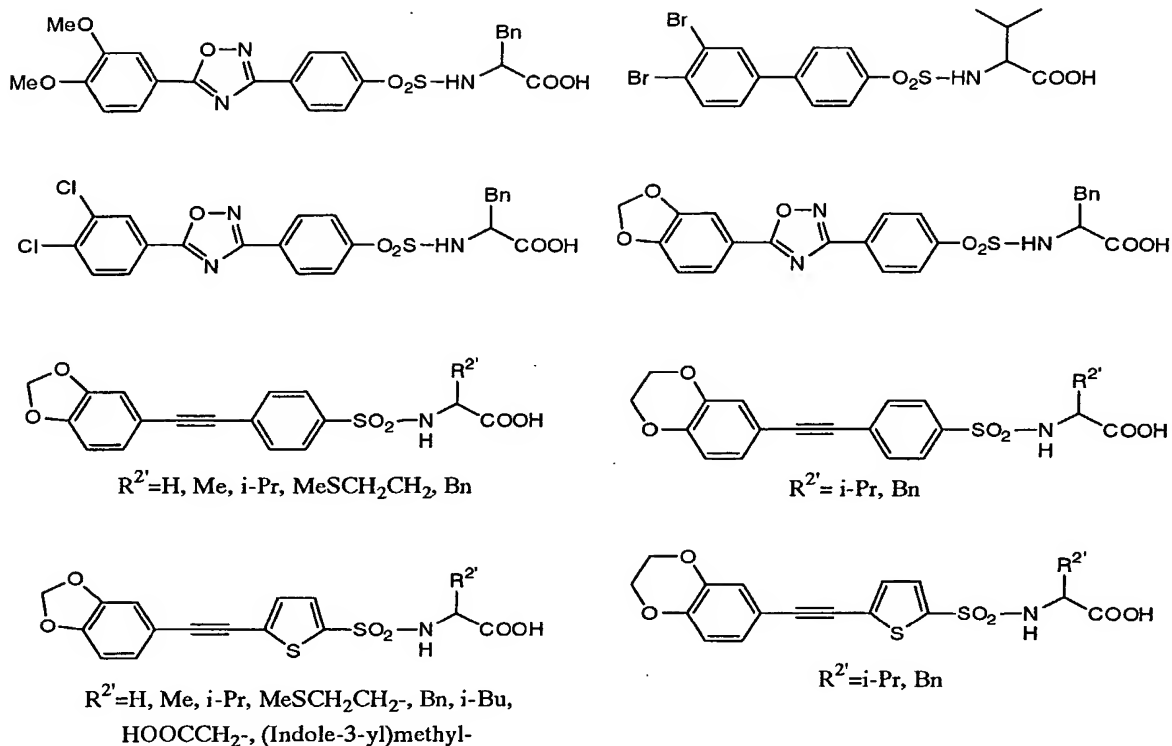
R^Aは水素原子または低級アルキル；

pは1または2；

Aは式：



- 10 (式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アシル、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノであり；
- 15 またはR⁶およびR⁷は一緒になって—O—CH₂—O—、—O—CH₂—CH₂—O—、—(CH₂)₄—、または—S—C(=O)—NH—を形成してもよい)
- で表わされる基)で示される化合物(但し、次に示す化合物は除く



Me : メチル、Bn : ベンジル、i-Pr : イソプロピル、i-Bu : イソブチル、(Indole-3-yl)methyl : (インドール-3-イル)メチル)、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される

5 塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。

さらに詳しくは、以下の I I) ~ X X X X V) に関する。

I I) R^2 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル(ここで置換基はヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイルもしくは低級アルキルチオ)、ヒドロキシで置換されていてもよいアリール、ヒドロキシで置換されていてもよいアラルキル、
 10 または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル(ここで置換基はヒドロキシもしくはハロゲン)である I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

I I I) R^2 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル(ここで置換基はヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイルもしくは低級アルキルチオ)、ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、ヒドロキシで置換されていてもよいベンジル、
 15 または置換されていてもよいインドール-3-イルメチル(ここで置換基はヒド

ロキシもしくはハロゲン)である I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

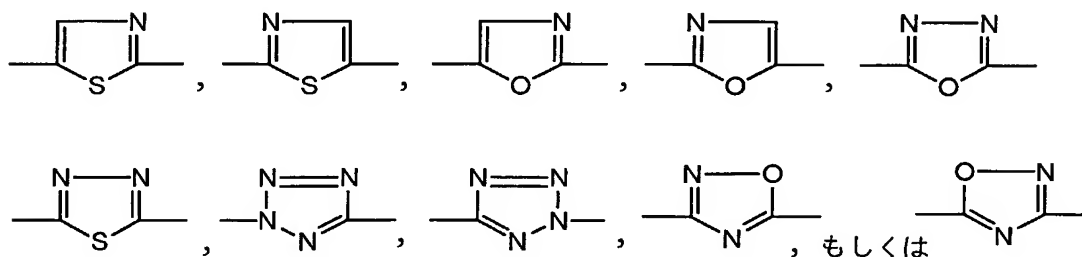
5 VI) R^2 が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチルである I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 V) R^1 がヒドロキシである I) ~ IV) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15 VI) R^3 が水素原子である I) ~ IV) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

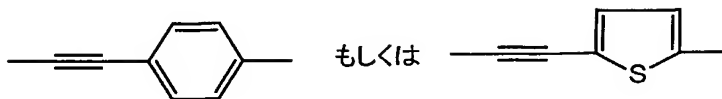
VII) R^4 が 1,4-フェニレンまたは 2,5-チオフェンジイルである I) ~ IV) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

20 VIII) R^5 が単結合、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、または式：



で表わされる基である I) ~ IV) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

I X) R^4 および R^5 の組合わせが式：

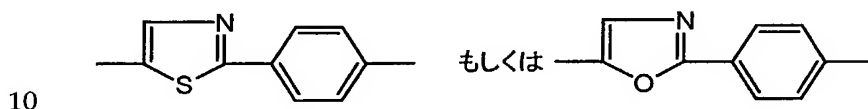


で表わされる基；

R^6 および R^7 がそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、
 5 ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて
 もよいアミノ、またはヒドロキシ

である V I I I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくは
 それらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X) R^4 および R^5 の組合わせが式：



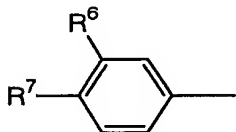
で表わされる基；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、
 ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて
 もよいアミノ、またはヒドロキシ、または

15 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を形成してもよい

である V I I I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくは
 それらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X I) A が式：



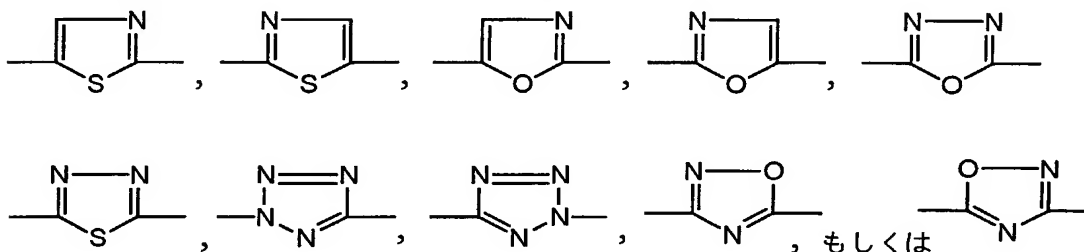
20 (式中、 R^6 および R^7 は I) と同じ) で表わされる基である I) ~ V I) のい
 ずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製
 薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X I I) R^2 が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、s e c -ブチル、

カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチル；

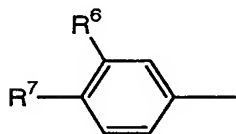
5 R^4 が 1, 4-フェニレンまたは 2, 5-チオフェンジイル；

R^5 が単結合、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、または式：



で表わされる基；

A が式：



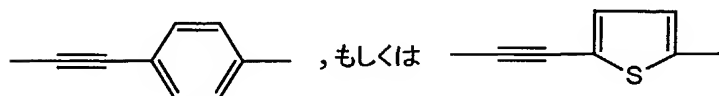
10

(式中、 R^6 および R^7 がそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ；

または R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 形成してもよい) で表わ

15 される基である I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X I I I) R^4 および R^5 の組合わせが式：



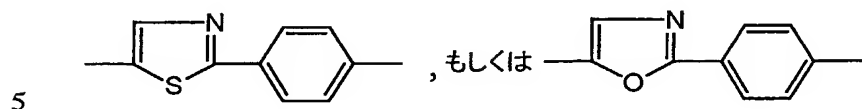
で表わされる基；

20 R^6 および R^7 がそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて

もよいアミノ、またはヒドロキシ

である X I I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X I V) R^4 および R^5 の組合わせが式：



で表わされる基；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて

10 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を形成してもよい

である X I I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X V) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 X V I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

X V I I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

20 X V I I I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 2 阻害剤。

X I X) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 8 阻害剤。

XX) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 9 阻害剤。

25 XX I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 12 阻害剤。

XXII) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 1 3 阻害剤。

XXIII) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 2、9 および 1 2 阻害剤。

- 5 XXIV) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼー 2、8、9、1 2 および 1 3 阻害剤。

XXV) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤。

- 10 XXVI) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌の治療または予防剤。

XXVII) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の治療または予防剤。

XXVIII) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。

- 15 XXIX) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全の治療または予防剤。

XXX) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

- 20 XXXI) I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する糖尿病性網膜症の治療または予防剤。

XXXII) 慢性閉塞性肺疾患を治療するための医薬を製造するための I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物の使用。

XXXIII) 癌を治療するための医薬を製造するための I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物の使用。

- 25 XXXIV) 腎炎を治療するための医薬を製造するための I) ~ XI V) のいずれかに記載の化合物の使用。

XXXV) 変形性関節症を治療するための医薬を製造するための I) ~ XI V)

のいずれかに記載の化合物の使用。

X X X V I) 心不全を治療するための医薬を製造するための I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の使用。

5 X X X V I I) 関節リウマチを治療するための医薬を製造するための I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の使用。

X X X V I I I) 糖尿病性網膜症を治療するための医薬を製造するための I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の使用。

10 X X X I X) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、慢性閉塞性肺疾患による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

X X X X) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、癌による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

15 X X X X I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、腎炎による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

X X X X I I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、変形性関節症による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

20 X X X X I I I) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、心不全による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

25 X X X X I V) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、関節リウマチによる影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

X X X X V) I) ~ X I V) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、糖尿病性網膜症による影響を緩和

するための哺乳動物を治療する方法。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C 1 ～ C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1 ～ C 3 アルキルが挙げられる。

10 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルケニル」とは、炭素原子数が 2 ～ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2 ～ C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、
15 C 2 ～ C 4 アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が 2 ～ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル
20 等が挙げられる。好ましくは、C 2 ～ C 6 アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2 ～ C 4 アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が 3 ～ 8 個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくは C
25 3 ～ C 6 シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、

1 ナフチル、2 ナフチル、アントリル等が挙げられる。

R²における「アリアル」としてはフェニル等が挙げられる。

R³における「アリアル」としてはフェニル等が挙げられる。

本明細書中、「ナフチル」とは、1 ナフチルおよび2 ナフチルを包含する。

- 5 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリアル」が1またはそれ以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-
10 アントリルメチル等）等が挙げられる。

R²における「アラルキル」としてはベンジル、フェニルエチル等が挙げられる。

R³における「アラルキル」としてはベンジル、フェニルエチル等が挙げられる。

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリアル、非芳香族複素環、もしくは他のヘテロアリアルと縮合していてもよく、これらは可能な全ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、
- 15
20
25

1, 3, 4-チアゾリル)、インドリジニル(例えば、2-インドリジニル、
6-インドリジニル)、イソインドリル(例えば、2-イソインドリル)、イン
ドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、インダ
ゾリル(例えば、3-インダゾリル)、ブリニル(例えば、8-ブリニル)、キ
5 ノリジニル(例えば、2-キノリジニル)、イソキノリル(例えば、3-イソキ
ノリル)、キノリル(例えば、2-キノリル、5-キノリル)、フタラジニル(例
えば、1-フタラジニル)、ナフチリジニル(例えば、2-ナフチリジニル)、
キノキサリニル(例えば、2-キノキサリニル)、キナゾリニル(例えば、2-
キナゾリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、プテリジニル(例
10 えば、2-プテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カルバゾリル、3-カ
ルバゾリル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル、3-フ
ェナントリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリニル、2-アクリニ
ル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラ
ニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソ
15 キサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例
えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベン
ゾオキサジアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチア
ゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例
えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)、
20 ベンゾトリアゾリル(例えば、1-ベンゾトリアゾリル)等が挙げられる。

R^2 における「ヘテロアリール」としては、インドリル、イミダゾリル等が挙げ
られる。

R^3 における「ヘテロアリール」としては、ピリジル、チエニル、フリル、イン
ドリル、イミダゾリル等が挙げられる。

25 本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意
の位置に前記「ヘテロアリール」が1または2以上置換したもので、これらは可
能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル(例えば、4-チアゾ

リルメチル)、チアゾリルエチル(例えば、5-チアゾリル-2-エチル)、ベンゾチアゾリルメチル(例えば、(ベンゾチアゾール-2-イル)メチル)、インドリルメチル(例えば、(インドール-3-イル)メチル)、イミダゾリルメチル(例えば、4-イミダゾリルメチル)、ベンゾチアゾリルメチル(例えば、
5 2-ベンゾチアゾリルメチル)、インダゾリルメチル(例えば、1-インダゾリルメチル)、ベンゾトリアゾリルメチル(例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル)、ベンゾキノリルメチル(例えば、2-ベンゾキノリルメチル)、ベンゾイミダゾリルメチル(例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル)、ピリジルメチル(例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル)等
10 が挙げられる。

R^2 における「ヘテロアリールアルキル」としては、インドリルメチル(例えば、インドール-3-イルメチル)、イミダゾリルメチル(例えば、イミダゾール-5-イルメチル)等が挙げられる。

R^3 における「ヘテロアリールアルキル」としては、インドリルメチル(例えば、
15 インドール-3-イルメチル)、イミダゾリルメチル(例えば、イミダゾール-5-イルメチル)、ピリジルメチル(例えば、例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル)等が挙げられる。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1、
20 2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは1,4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、チオフエンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2,5-チオフエンジイル、2,5-フランジイル等が挙げられる。
25

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまた

はアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

5 好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、
n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、
sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、
10 n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルケニルオキシ」としては、ビニルオキシ、アリルオキシ、
プロペニルオキシ、クロトニルオキシ、イソペンテニルオキシ等が挙げられる。
15 る。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1~8個所、好ましくは1~5個所
20 置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ
25 シ等が挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、非置換アミノまたは前記「低級アルキル」、「アラルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、もしくは前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル(例えば、カルバモイル)、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ)、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

「非芳香族複素環」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピロリニル(例えば、3-ピロリニル)、イミダゾリジニル(例えば、2-イミダゾリジニル)、イミダゾリニル(例えば、イミダゾリニル)、ピラゾリジニル(例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル)、ピラゾリニル(例えば、ピラゾリニル)、ピペリジニル(例えば、ピペリジノ、2-ピペリジニル)、ピペラジニル(例えば、1-ピペラジニル)、インドリニル(例えば、1-インドリニル)、イソインドリニル(例えば、イソインドリニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3-モルホリニル)、4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリ

ジン、1, 3-ベンゾジオキソリル等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル(カルバモイル)、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

R²における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、カルバモイルが好ましい。

R³における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましい。

「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、および「置換されていてもよいウレイド」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R⁴における「置換されていてもよいアリレン」および「置換されていてもよいヘテロアリレン」の置換基としては、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキルオキシ等が挙げられる。非置換の「アリレン」および「ヘテロアリレン」が好ま

しい。

R^2 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシで置換されていてもよいアリールが好ましい。

R^3 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいアリールが好ましい。

R^2 における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシまたはハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリールが好ましい。

R^3 における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカ

ルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいヘテロアリー

ルが好ましい。

R^2 における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、置換され

5 ていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボ

10 ニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシで置換されていてもよいアラルキルが好ましい。

R^3 における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、置換されて

いてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アル

15 キルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいアラルキルが好ましい。

R^2 における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基として

20 は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ハロゲンまたはヒド

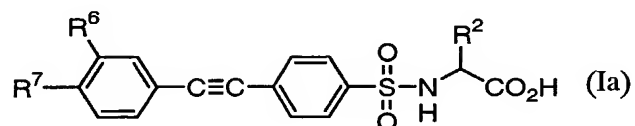
25 ロキシで置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい。

R^3 における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒ

ドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニ
 トロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、
 ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい
 アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級ア
 5 アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいヘテ
 ロアリーラルアルキルが好ましい。

一般式 (I) で表わされる化合物は、優れた MMP 阻害作用を有するが、以下
 に示す化合物 (I a)、(I b)、(I c)、または (I d) が特に好ましい。

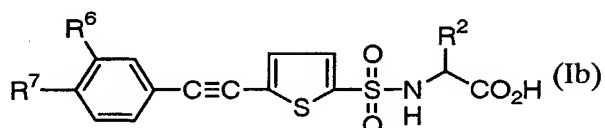
10 一般式 (I a) :



(式中、R²は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、
 カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメ
 チル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシ
 15 ベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-
 イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチル；

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、
 ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されてい
 て
 もよいアミノ、またはヒドロキシ)で示される化合物、その光学活性体、そのブ
 20 ロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

一般式 (I b) :

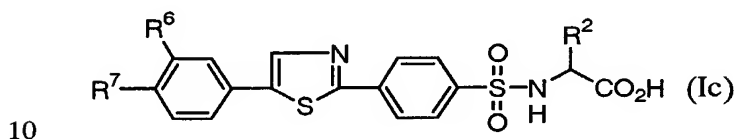


(式中、R²は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、

カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチル；

- 5 R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ) で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

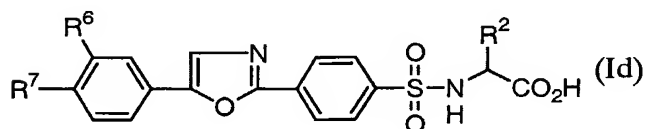
一般式 (I c) :



- (式中、 R^2 は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチル；
- 15 R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ、または

- R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を形成してもよい) で示される
- 20 化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

一般式 (I d) :



(式中、 R^2 は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチル；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて
もよいアミノ、またはヒドロキシ、または
 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を形成してもよい)で示される
10 化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

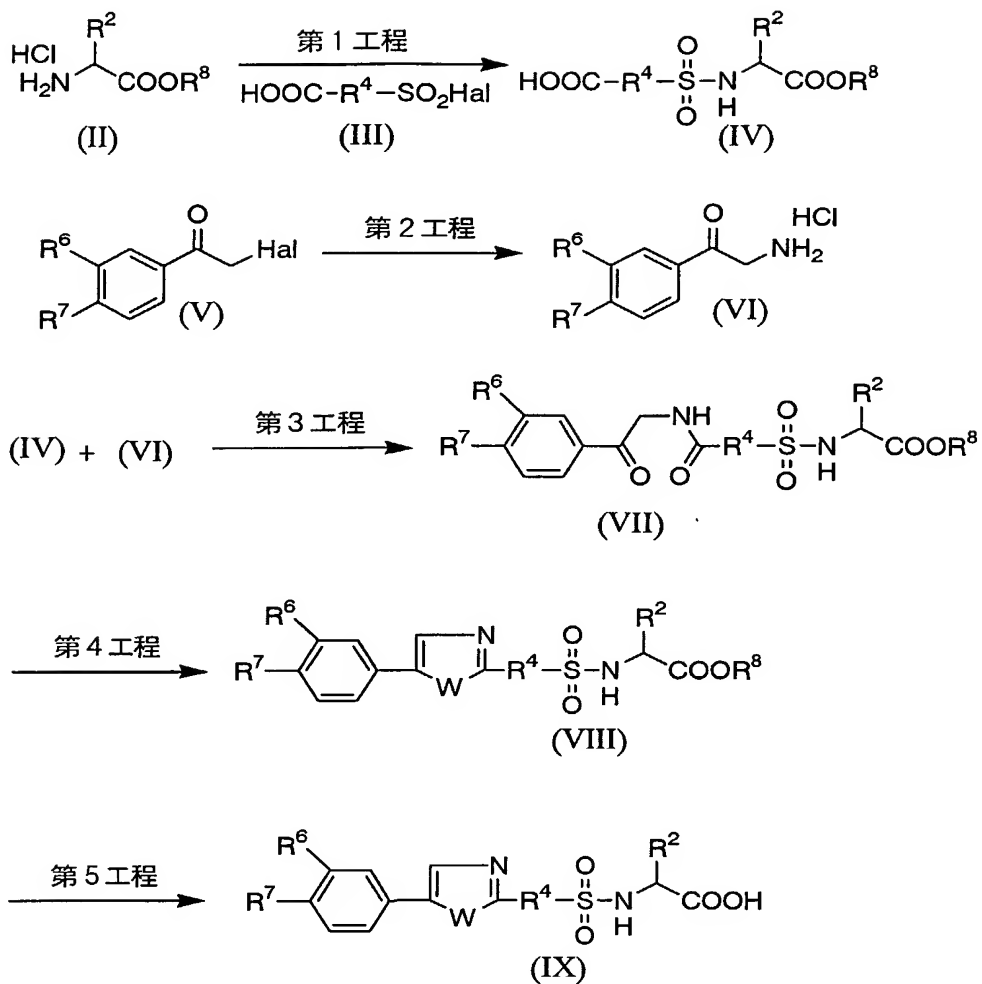
発明を実施するための最良の形態

本発明化合物(I)は、WO 97/27174に記載されている方法(A法～
15 F法)、WO 99/04780、およびWO 00/63194等に記載の方法を用いて合成することができる。

以下に詳しく説明する。

一般式(I)で表わされる化合物は、例えば、以下に示す(A)法または(B)法によっても合成することができる。

(A 法)



(R²、R⁴、R⁶、および R⁷ は前記と同意義、R⁸ はカルボキシル基の保護基、Hal はそれぞれ独立してハロゲン、W は酸素原子または硫黄原子)

5 (第 1 工程)

WO 97/27174 に記載の A 法第 1 工程と同様の方法で合成することができる。

(第 2 工程)

化合物 (V) をクロロホルム、塩化メチレン等の溶媒に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン等のアミン類を加え、0℃～60℃、好ましくは10℃～40℃で1～48時間、好ましくは10～30時間攪拌する。生じた第4級アンモニウム塩をメタノール、エタノール等の溶媒に懸濁し、濃塩酸を加え0℃～60℃、好

ましくは10℃～40℃で1～48時間、好ましくは10～30時間攪拌することにより第一級アミン塩酸塩(VI)を得ることができる。

(第3工程)

化合物(IV)およびジメチルホルムアミドを塩化メチレン等の溶媒に懸濁し、
5 -30℃～20℃、好ましくは-10℃～5℃で塩化オキサリル等のハロゲン化
剤を加え10分～3時間、好ましくは30分～2時間攪拌し、化合物(IV)の
酸ハロゲン化物を生成させる。化合物(VI)およびピリジン若しくはN-メチ
ルモルホリンを塩化メチレン等の溶媒に懸濁する。この懸濁液に、上記で調製し
た酸ハロゲン化物を含む溶液を-30℃～30℃、好ましくは-10℃～10℃
10 で加え、0℃～50℃、好ましくは10℃～40℃で1～24時間、好ましくは
2～5時間攪拌し、化合物(VII)を得ることができる。

(第4工程)

Wが酸素原子である化合物を合成する場合は、化合物(VII)をオキシ塩化
リンに懸濁し、70℃～150℃、好ましくは90℃～120℃で1～5時間、
15 好ましくは1～2時間攪拌することにより化合物(VIII)を得ることができ
る。

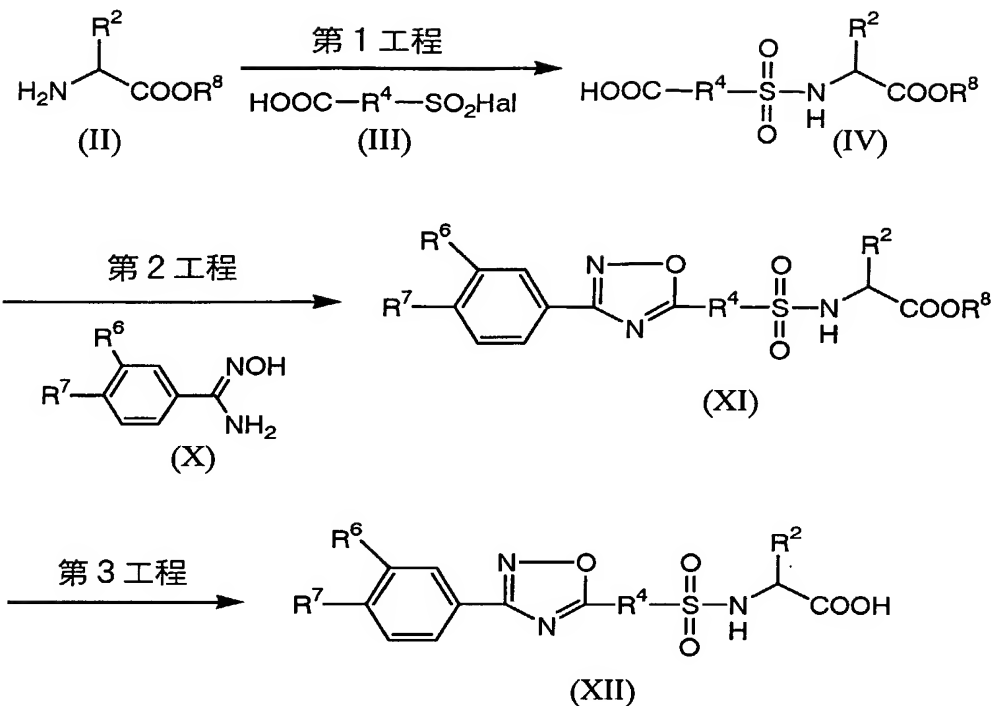
Wが硫黄原子である化合物を合成する場合は、化合物(VII)をテトラヒド
ロフラン等の溶媒に溶解し、ローソン試薬を加え、40℃～100℃、好ましく
は60℃～90℃で1～5時間、好ましくは1～3時間攪拌することにより化合
20 物(VIII)を得ることができる。

(第5工程)

WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することがで
きる。

また得られた化合物(VIII)は、WO 97/27174に記載の方法によ
り25 りヒドロキサム酸化された化合物および窒素原子がR³で置換された化合物へと
変換することができる。

(B 法)

(式中、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記と同意義、Halはハロゲン)

(第 1 工程)

5 A 法第 1 工程と同様の方法で合成することができる。

(第 2 工程)

化合物 (IV) と化合物 (X) を反応させ、オキサジアゾール環を構築する工程である。

10 化合物 (IV) をジグライム、トルエン等の溶媒に溶解し、 $0^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ で塩化オキサリルおよびジメチルホルムアミドを加え、好ましくは60分～120分攪拌する。化合物 (X) およびピリジンのジグライム、トルエン溶液に、上記で調製した酸クロリド溶液を氷冷下で加え、 $0^\circ\text{C} \sim 110^\circ\text{C}$ で2時間～18時間、好ましくは2時間～3時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより化合物 (XI) を得ることができる。

15 (第 3 工程)

化合物 (XI) のカルボキシル基の保護基を脱保護し、化合物 (XII) を得

る工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。

慢性閉塞性肺疾患、腎炎、癌、心不全、および変形性関節症についての本命化合物の治療効果は、以下に示す方法によって効果を確認することができる。

1) 慢性閉塞性肺疾患

Sprague-Dawley 雄性ラット（実験開始時体重 390-430g）に、市販のフィルター付き煙草を喫煙曝露システムを用いて 7-8 週間にわたり週 5 日間、1 日 30 本にて全身曝露する。被験化合物は、0.5%メチルセルロースに懸濁し、30 mg/kg にて 1 日 2 回経口投与する。媒体群は 2 ml/kg の 0.5%メチルセルロースを経口投与する。最終の煙草煙曝露から 16-24 時間後に 40 mg/kg のペントバルビタールナトリウム腹腔内投与により麻酔する。筋弛緩剤の臭化パンクロニウム静脈内投与（0.3 mg/ラット）にて自発呼吸停止後すぐに従圧式人工呼吸器を用いて人工呼吸下に置き、動肺コンプライアンスを評価する。放血致死後、気道とガラス製注射筒をチューブでつなぎ、経肺圧が 30 cmH₂O になるまで空気を注入した後、経肺圧が 0 cmH₂O になるまで空気を抜き、さらに経肺圧が -20 cmH₂O になるまで引く。この空気を抜いた際の経肺圧と肺容量の変化を観察し、圧容量曲線として記録する。この圧容量曲線の傾きを静肺コンプライアンスとして評価する。経肺圧が 25 cmH₂O を示す全肺気量位から経肺圧 0 cmH₂O を示す機能的残気量位までの肺容量の変化を最大吸気量として評価する。

データは 平均±標準誤差で示す。統計的検定は Student の t 検定法の片側検定により行い、 $P < 0.05$ のとき有意差ありと判定する。

2) 腎炎

5 週齢の S l c - W i s t a r 系雄性ラットを室温 25 °C、湿度 40 ~ 60 %、明暗サイクル 12 時間の条件下で固形飼料（C A - 1, 日本クレア製）と水道水を自由に摂取させ、1 週間の予備飼育を行う。その後、ラットをステンレス製代謝ケージに個別に収容し、7 週齢（体重 150 ~ 180 g）で実験に使用する。

E-30モノクローナル抗体（日本腎臓学会誌 36巻，1994年，p-106）を100 μ g/0.4 ml/ラットとなるように生理的食塩水で希釈し、ラット尾静脈より投与する。被験化合物を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、E-30投与1.5時間前に30 mg経口投与し、以後1日に1回30 mgを連続投与する。被験化合物投与後直ちにラットをステンレス製代謝ケージに個別に収容し、24時間尿を採取する。採取した尿は、尿量測定後、室温で3000 rpm、10分間遠心分離し、上清を尿中蛋白排泄量の測定に用いる。尿中蛋白はピロガロールレッド法（マイクロTP-テストワコー，和光純薬製）を用いて測定する。実験開始5日後あるいは2日後の尿中蛋白排泄量を薬剤無処置群に対して比較し、
10 阻害率を算定する。

実験最終日（5日後）に血液を採取し、血中尿素窒素（BUN）濃度を測定した。血中尿素窒素濃度については、尿素窒素B-テストワコー（和光純薬製）を用いて測定し、薬物非処置群との比較により血中尿素窒素上昇抑制率を算出する。

3) 癌

15 Lewis 肺癌細胞(4 x 10⁵ 個)を BDF1 マウスの尾静脈内に移植した後、被験化合物をビークル(0.5%メチルセルロース水溶液)に懸濁した状態で経口投与する。

被験化合物は、癌移植前後に計5回(-4h, 1h, 24h, 48h, 72h)投与する。投与量は20 および 200 mg/kg とする。癌移植後 14 日目に剖検し、肺に形成されたコロニー数を指標に有効性を判定する。

20 4) 心不全

a) 冠動脈永久閉塞

Wistar 系雄性ラット(12週齢)をペントバルビタール(30 mg/kg)麻酔下に人工呼吸を施し開胸する。左冠動脈前下行枝を 5-0 ナイロン糸により結紮した後、速やかに閉胸する。麻酔覚醒後、飼育ケージに戻し通常飼育を行う。冠動脈結紮7日後、
25 第1誘導心電図を記録し、Q波の下降が認められた（心筋梗塞を発症した）個体のみを用いる。結紮後 8 日目より 21 日目まで被験化合物（30 mg/kg/day p.o suspended in 1.5% アラビアゴム）の投与を行う。翌日、以下の試験b) および試

験 c) の手法を用いて左心室内圧の測定および左心室圧－容量曲線(コンプライアンス)の記録を行う。

b) 左心室内圧 (心機能) の測定

ハロセン麻酔下で右頸動脈から右心室内へカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーを介して左心室内圧 (LVEDP) および収縮速度 (dP/dt) を記録する。

c) 左心室圧－容量曲線の記録

ハロセン麻酔下で、右頸動脈より 5 MKCl (1 ml/rat) を投与し、心臓を拡張期で停止させ速やかに摘出する。右心室を切開除去した後、大動脈から左心室へ生理食塩水を満たしたカテーテルを挿入 (6 mm) し、房室溝を結紮する。カテーテルよりヘパリン生理食塩水を灌流し、心室内の血液を完全に除去する。初期圧を -5 mmHg にした後、LV 圧が 30 mmHg になるまで生理食塩水を 0.68 または 0.20 ml/min ($0.34 \text{ ml/min} = 20.4 \text{ ml/h}$) の速度で注入し、同時に圧変化を記録する (Sonoki et al. J. J. P 74, 171 (1991) 参照)。得られた左心室容量および試験 b) で得られた左心室圧からコンプライアンス (心室拡張：リモデリング) を算出する。

5) 変形性関節症

12 週齢の雌性 Hartley 系モルモット (日本チャールズリバー) を用いて、Meacock らの方法 (J. Exp. Path. 71: 279-293, 1990) に従い右側膝関節半月板および内側側副靭帯切除を行い、モルモット変形性膝関節症モデルを作製する。手術翌日から溶媒 0.5% メチルセルロース溶液、あるいは 30 mg/kg の化合物を 1 日 1 回、10 日間連日経口投与する。

投与最終日の翌日、右側大腿骨遠位部および脛骨近位部を採取した。関節軟骨表面を india ink (呉竹社製) で染色した後、軟骨表面をデジタルカメラ (ニコン社製) で撮影する。脛骨内側部全体面積及び染色面積を画像解析ソフト (Win Roof, MITANI CORPORATION 製) により計測

する。

$$\text{傷害領域 (\%)} = \text{染色面積} / \text{全体面積} \times 100$$

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包
5 含する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も
抱合される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、ア
ルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およ
びアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、およ
10 び有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-
トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法
によって形成させることができる。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の
誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学
15 的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択
する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*,
Elsevier, *Amsterdam* 1985 に記載されている。本発明化
合物がカルボキシル基を有する場合(例えば、 R^1 が OH の場合)は、もともになる酸
性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導
20 体、特に、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、またはもともになる
酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体、
特に、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニルのようなプロドラッグが
例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステ
ル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチ
25 ルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチ
ルエステル、N, N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発
明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合

物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCCO}(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCCO}(\text{m-COONa-Ph})$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れた広域のMMP阻害活性を示す。

具体的には、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症（例えば、糖尿病性網膜症、増殖性網膜症）、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、胃腸潰瘍、および癌の治療剤として使用することができる。特に、慢性閉塞性肺疾患の治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物

の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

- 5 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

- 10 Me：メチル

Et：エチル

i-Pr：イソプロピル

i-Bu：イソブチル

sec-Bu：sec-ブチル

- 15 Ph：フェニル

Bn：ベンジル

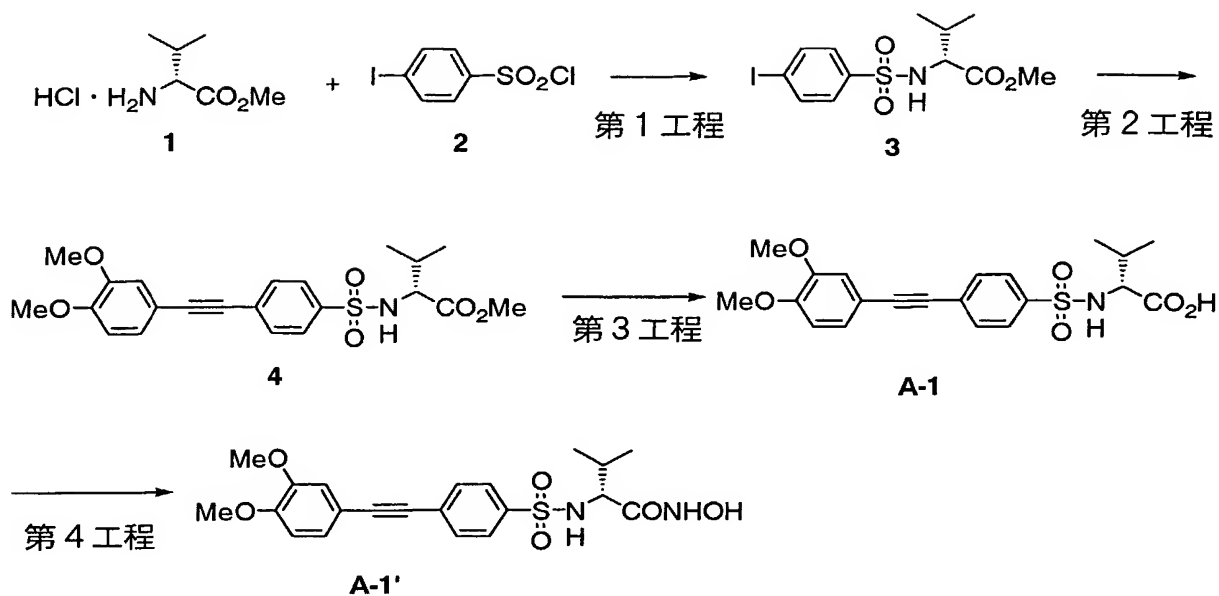
4-OH-Bn：4-ヒドロキシベンジル

(Indol-3-yl)methyl：（インドール-3-イル）メチル

(5-Fluoro-Indol-3-yl)methyl：（5-フルオロインドール-3-イル）メチル

- 20 実施例

実施例 1



第 1 工程

D-バリリンメチルエステル塩酸塩 **1** (1.0 g, 5.97 mmol) と 4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド **2** (1.99 g, 6.57 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下

5 *N*-メチルモルホリン (1.64 ml, 14.9 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を氷-2*N* 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 にて溶出する部分を集め、酢酸エチル/ヘキサンにて結晶化することにより、融点 79-80 °C の目的物 **3** (2.12 g, 収率 89.4%) を得た。

10

IR (KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3418, 3269, 1738, 1714, 1452, 1433, 1343, 1330, 1278, 1166, 1141, 1089, 1053, 1006

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.04 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 5.1, 10.5 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H)

15

$[\alpha]_D - 29.5 \pm 0.7^\circ$ (*c* = 1.009, CHCl₃, 22 °C)

元素分析 (C₁₂H₁₆INO₄S) として

計算値 : C;36.28, H;4.06, I;31.95, N;3.53, S;8.07

実験値 : C;36.23, H;3.77, I;31.68, N;3.44, S;8.06

第 2 工程

化合物 3 (596 mg, 1.50 mmol) のジメチルホルムアミド (6.0 ml) 溶液に、3,4-ジメトキシフェニルアセチレン (252 mg, 1.80 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下にてよく脱気した。ついでビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (105 mg, 0.15 mmol)、ヨウ化銅 (I) (29 mg, 0.15 mmol)、トリエチルアミン (0.63 ml, 4.50 mmol) を加え、再度アルゴンガス雰囲気下にてよく脱気し、50 °C で 24 時間攪拌した。反応液を氷-2N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=3/2 にて溶出する部分を集めた。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより、融点 152-153°C の目的物 4 (540 mg, 収率 83.5%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3263, 2206, 1736, 1518, 1333, 1163

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.92 (s, 6H), 5.12 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 2H)

$[\alpha]_{\text{D}} - 1.2 \pm 0.9^\circ$ (c = 0.518, DMSO, 22 °C)

20 元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$) として

計算値 : C;61.24, H;5.84, N;3.25, S;7.43

実験値 : C;61.06, H;5.59, N;3.18, S;7.51

第 3 工程

化合物 4 (409 mg, 1.14 mmol) のジメチルスルホキシド (13.7 ml) 溶液に、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.42 ml, 3.42 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を氷-2N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣

をアセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 208-210 °C の目的物 A-1 (434 mg, 収率 91.2 %) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3284, 2210, 1741, 1331, 1165

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 6.6, 9.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)

$[\alpha]_D - 7.8 \pm 0.9^\circ$ (c = 0.512, DMSO, 24.0 °C)

元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$)として

10 計算値 : C;60.42, H;5.55, N;3.36, S;7.68

実験値 : C;60.25, H;5.34, N;3.24, S;7.72

第 4 工程

化合物 A-1 (260 mg, 0.623 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、室温でジメチルホルムアミド (0.1 ml)、氷冷下で塩化オキサリル (0.11 ml, 1.25 mmol) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、真空乾燥した。次に、塩酸ヒドロキシルアミン (446 mg, 6.23 mmol) の水 (6 ml) 溶液に、氷冷下で炭酸水素ナトリウム (523 mg, 6.23 mmol)、上記の通り調製した酸クロリドのテトラヒドロフラン (6 ml) 懸濁液を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷—2N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗
20 浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 197-200 °C の目的物 A-1' (250 mg, 収率 92.8%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3249, 2206, 1695, 1648, 1515, 1328, 1253, 1230, 1162, 1124

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 3.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H)

$[\alpha]_D - 13.6 \pm 1.1^\circ$ ($c = 0.506$, DMSO, 26°C)

HR-FABMS m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ として

計算値：433.1433

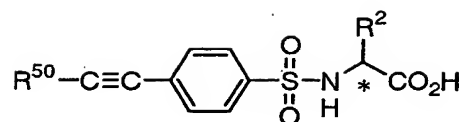
実験値：433.1430

5

実施例 1 と同様の反応を行うことにより、以下に示す化合物 (A-1) ～化合物 (A-84)、化合物 (B-1) ～化合物 (B-40)、化合物 (C-1) ～化合物 (C-6)、化合物 (D-1) ～化合物 (D-4)、化合物 (E-1) ～化合物 (E-19)、化合物 (F-1) ～化合物 (F-7)、化合物 (G-1)、化合物 (H-1) ～化合物 (H-4)、化合物 (I-1) ～化合物 (I-26)、化合物 (J-1) ～化合物 (J-25)、化合物 (K-1)、化合物 (L-1)、化合物 (M-1) を合成した。その結果をそれぞれ表 1 ～39 に示した。

10

表 1



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
1	A-1	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.53 (dd, J=6.6, 9.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
2	A-2	i-Pr		S	0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.53 (dd, J=6.3, 9.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
3	A-3	Bn		R	2.74 (dd, J=8.7,13.8Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.4,13.5Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.84-3.96 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 7H), 7.57 (t, J=8.9Hz, 4H), 8.39 (d, J=8.7Hz, 1H), 12.63 (br, s, 1H)
4	A-4	Bn		S	2.74 (dd, J=9.0,13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.1,13.5Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 7H), 7.56 (t, J=9.0Hz, 4H), 8.37 (d, J=9.3Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
5	A-5	Me		R	1.17 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.21 (br s, 1H), 12.78 (br s, 1H)
6	A-6	Me		S	1.17 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.14 -7.20 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.80 (J=8.7Hz, 2H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 12.66 (brs, 1H)

表 2

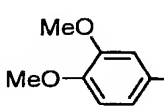
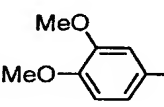
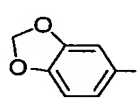
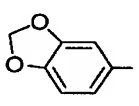
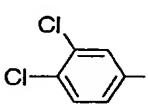
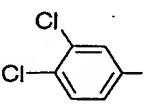
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
7	A-7	i-Bu		R	0.71 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)
8	A-8	i-Bu		S	0.71 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 7.02 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.28 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H)
9	A-9	HO-CH ₂ -		R	3.49 (dd, J=5.7, 10.8Hz, 1H), 3.54 (dd, J=5.1, 10.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.90 (br s, 1H), 6.10 (s, 2H), 7.00 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H)
10	A-10	s-Bu		S	0.77 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4 Hz 2H), 8.17 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.50 (br, 1H)
11	A-11	Bn		R	2.73 (dd, J=9.2, 13.6Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.6Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.55-7.70 (m, 5H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.2Hz, 1H) 13.00 (br s, 1H)
12	A-12	Bn		S	2.73 (dd, J=9.2, 13.6Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.6Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.55-7.70 (m, 5H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.2Hz, 1H) 13.00 (br s, 1H)

表 3

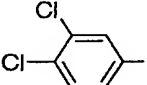
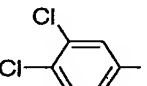
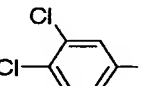
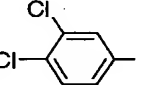
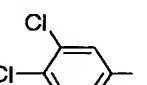
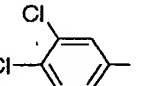
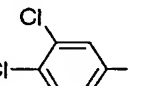
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
13	A-13	Me		R	1.18 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.93 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 12.69 (br s, 1H)
14	A-14	Me		S	1.18 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.93 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 12.72 (br s, 1H)
15	A-15	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
16	A-16	i-Pr		S	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.55 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
17	A-17	i-Bu		R	0.72 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 3H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
18	A-18	i-Bu		S	0.72 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
19	A-19	MeS- CH ₂ -CH ₂ -		R	1.67-1.91 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)

表 4

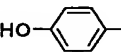
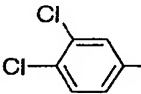
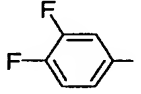
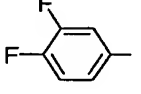
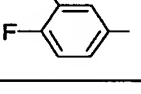
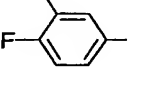
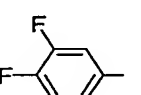
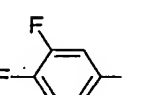
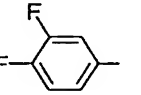
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
20	A-20			R	4.79 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58-7.77 (m, 6H), 7.93 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.73 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.87 (br s, 1H)
21	A-21	Bn		R	2.73 (dd, J=9.0, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 14.1 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 5H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.78 (m, 1H), 8.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
22	A-22	Bn		S	2.73 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 5H), 7.46-7.64 (m, 6H), 7.77 (m, 1H), 8.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
23	A-23	Me		R	1.17 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 5H), 8.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
24	A-24	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18 (d, J=9.6 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
25	A-25	i-Pr		S	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.59 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J=9.6 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
26	A-26	i-Bu		R	0.72 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.46-7.61 (m, 2H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
24	A-27	i-Bu		S	0.72 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.31-1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.46-7.61 (m, 2H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.84 (m, 3H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)

表 5

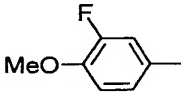
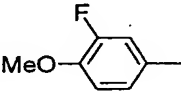
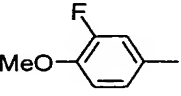
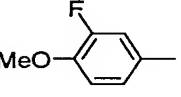
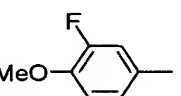
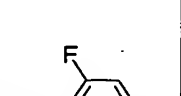
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
25	A-28	Bn		R	2.73 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 4H), 8.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
29	A-29	Bn		S	2.73 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 4H), 8.43 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
30	A-30	Me		R	1.17 (d, J=8.7 Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
31	A-31	Me		S	1.17 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 8.70 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.1, 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.69 (br s, 1H)
32	A-32	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=5.7, 9.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 11.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=9.6 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
33	A-33	i-Pr		S	0.79 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 11.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J=9.6 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)

表 6

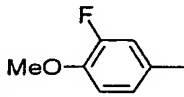
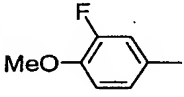
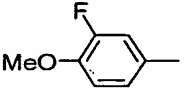
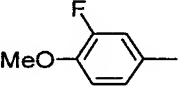
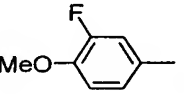
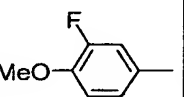
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
34	A-34	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.25 (brs, 1H), 12.46 (brs, 1H)
35	A-35	i-Bu		S	0.71 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.25 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
36	A-36	H			3.63 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 11.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18 (t, J=5.7 Hz, 1H), 12.73 (br s, 1H)
37	A-37	HOOC-CH ₂ -		R	2.44 (dd, J=6.6, 16.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 11.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.34 (m, 1H), 12.63 (br s, 2H)
38	A-38	HOOC-CH ₂ -		S	2.48 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.34 (m, 1H), 12.66 (br s, 2H)
39	A-39	MeS- CH ₂ -CH ₂ -		R	1.65-1.93 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.25-2.47 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.25 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.1, 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)

表 7

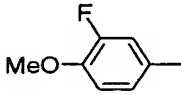
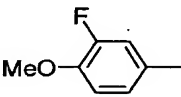
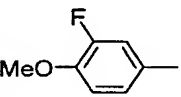
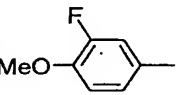
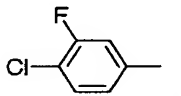
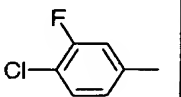
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
40	A-40	MeS- CH ₂ -CH ₂ -		S	1.65-1.90 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.24-2.50 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1H)
41	A-41	HO-CH ₂ -		R	3.46-3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.70 (br s 1H)
42	A-42	HO-CH ₂ -		S	3.47-3.57 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.00 (br s, 1H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.1, 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
43	A-43	sec-Bu		S	0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.25 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18 (m, 1H), 12.30 (br, 1H)
44	A-44	Bn		R	2.73 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.49 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.70 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.1, 10.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
45	A-45	Bn		S	2.73 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 7.49 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.70 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.1, 10.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H)

表 8

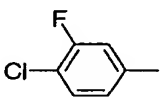
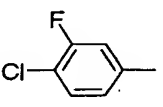
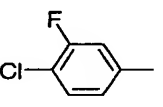
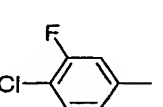
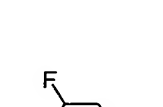
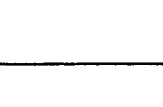
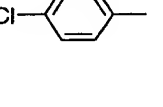
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
46	A-46	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.7 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.69 (br s, 1H)
47	A-47	Me		S	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.48 (dd, J=0.9, 9.9 Hz, 1H), 7.66-7.78 (m, 4H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
48	A-48	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.55 (dd, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.76 (m, 4H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
49	A-49	i-Pr		S	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.55 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.76 (m, 4H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
50	A-50	i-Bu		R	0.72 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
51	A-51	i-Bu		S	0.72 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 7.49 (ddd, J=0.9, 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.31 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
52	A-52	MeS- CH ₂ -CH ₂ -		R	1.66-1.93 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.25-2.47 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)

表 9

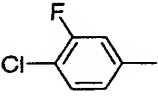
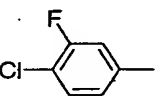
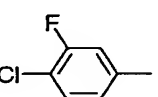
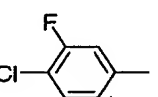
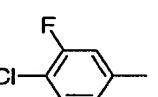
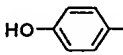
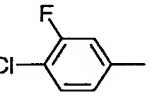

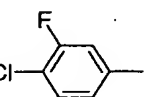
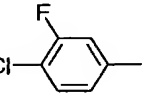
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
53	A-53	MeS- CH ₂ -CH ₂ -		S	1.66-1.94 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.25-2.47 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 7.48 (dd, J=0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.66- 7.78 (m, 4H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.54 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
54	A-54	HOOC-CH ₂ -		R	2.45 (dd, J=6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.3, 16.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.81- 7.86 (m, 2H), 8.38 (br s, 1H), 12.63 (br s, 2H)
55	A-55	HOOC-CH ₂ -		S	2.45 (dd, J=6.6, 16.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.3, 16.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.37 (br s, 1H), 12.59 (br s, 2H)
56	A-56	HO-CH ₂ -		R	3.51 (dd, J=5.4, 10.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=5.4, 10.5 Hz, 1H), 3.81 (dt, J=9.0, 5.4 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 7.48 (ddd, J=0.9, 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.82-7.87 (m, 2H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
57	A-57	HO-CH ₂ -		S	3.46-3.56 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.66- 7.75 (m, 4H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H)
58	A-58			R	4.79 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.79 (m, 6H), 8.74 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H)
59	A-59			R	2.62 (dd, J=9.3, 14.1Hz, 1H), 2.84 (dd, J=5.7, 13.8Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.59- 7.75 (m, 6H), 8.38 (d, J=9.0Hz, 1H), 9.24(s, 1H), 12.70 (br, 1H)
60	A-60	HOOC-CH ₂ - CH ₂ -		R	1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.22 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.81 (br s, 1H), 7.48 (dd, J=0.6, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.83 (m, 6H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.37 (br s, 2H)

表 10

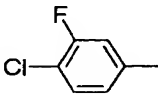
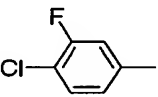
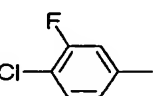
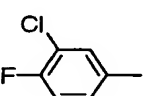
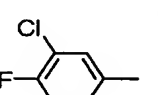
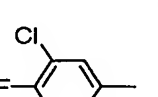
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
61	A-61	HOOC-CH ₂ - CH ₂ -		S	1.67 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.21 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.80 (br s, 1H), 7.49 (dt, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.42 (br s, 2H)
62	A-62	(Indole-3-yl)methyl-		R	2.87 (dd, J=8.4, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=6.0, 14.4 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 6.94 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.49-7.61 (m, 5H), 7.66-7.75 (m, 2H), 8.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 12.66 (br s, 1H)
63	A-63	sec-Bu		S	0.76 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.48 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
64	A-64	Bn		R	2.73 (dd, J=9.0, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.11-7.25 (m, 5H), 7.52 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.65 (ddd, J=2.1, 4.5, 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=1.8, 7.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
65	A-65	Bn		S	2.73 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 7.52 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.91 (dd, J=1.8, 6.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
66	A-66	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.52 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=2.1, 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91 (dd, J=2.1, 7.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.69 (br s, 1H)

表 11

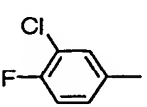
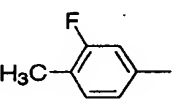
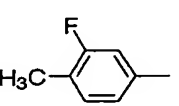
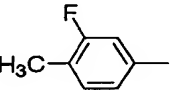
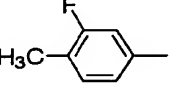
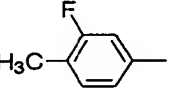
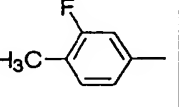
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
67	A-67	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=2.1, 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91 (dd, J=2.1, 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
68	A-68	Bn		R	2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.73 (dd, J=9.0, 13.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.58 (s, 4H), 8.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
69	A-69	Bn		S	2.28 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.73 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.59 (s, 4H), 8.44 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
70	A-70	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.31 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.69 (br s, 1H)
71	A-71	Me		S	1.17 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
72	A-72	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.54 (dd, J=5.4, 8.7 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
73	A-73	i-Pr		S	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.54 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)

表 12

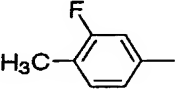
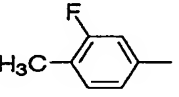
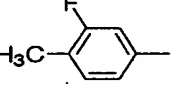
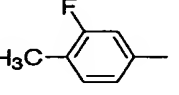
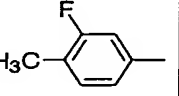
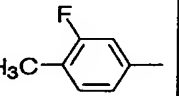
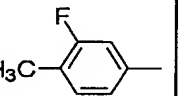
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
74	A-74	i-Bu		R	0.72 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.28 (d, J=1.8 Hz, 3H), 3.65 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
75	A-75	i-Bu		S	0.72 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.68 (brs, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.30 (brs, 1H), 12.58 (br, 1H)
76	A-76	HOOC-CH ₂ -		R	2.44 (dd, J=6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.3, 16.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 12.64 (br s, 2H)
77	A-77	HOOC-CH ₂ -		S	2.28 (s, 3H), 2.44 (dd, J=6.9, 15.9Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.6, 16.2Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.71 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.81 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.38 (br, 1H), 12.68 (br s, 2H)
78	A-78	MeS-CH ₂ -CH ₂ -		R	1.66-1.94 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)
79	A-79	MeS-CH ₂ -CH ₂ -		S	1.70-1.80 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.43 (m, 2H), 3.87 (brs, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 2H), 8.32 (br, 1H), 12.49 (br s, 1H)
80	A-80	HO-CH ₂ -		R	2.28 (d, J=2.1 Hz, 3H), 3.50 (dd, J=5.4, 10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=5.4, 10.8 Hz, 1H), 3.80 (dt, J=9.0, 5.4 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)

表 13

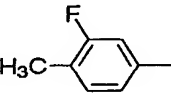
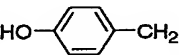
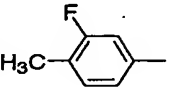
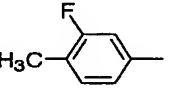
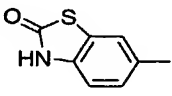
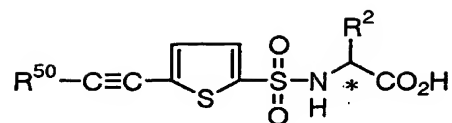
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
81	A-81	sec-Bu		S	0.78 (m, 6H), 1.12 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)
82	A-82			R	2.28 (s, 3H), 2.62 (dd, J=9.0, 13.2Hz, 1H), 2.84 (dd, J=5.7, 12.9Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33-7.52 (m, 3H), 7.60 (s, 4H), 8.37 (d, J=9.3Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
83	A-83	(Indole-3-yl)methyl-		R	2.28 (s, 3H), 2.87 (dd, J=8.4, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=5.7, 14.4 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 6.94 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.27-7.44 (m, 5H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.1 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
84	A-84	i-Bu		R	0.72 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H)

表 14



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
85	B-1	Bn		R	2.75 (dd, J=9.3,13.5Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.4,13.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (br s, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 9H), 8.72 (d, J=9.0Hz, 1H), 12.92 (br s, 1H)
86	B-2	H			3.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 12.81 (m, 1H)
87	B-3	Me		R	1.22 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.37 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 12.77 (br s, 1H)
88	B-4	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.01 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.7Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)
89	B-5	i-Bu		R	0.77 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.50 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 12.77 (br s, 1H)
90	B-6	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.68-1.98 (2H), 1.99 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.50 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 12.90 (br s, 1H)

表 15

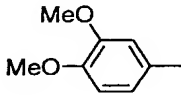
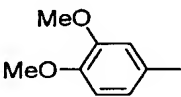
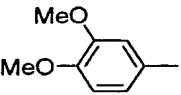
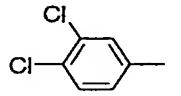
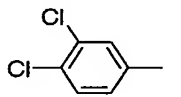
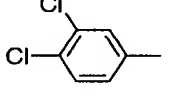
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
91	B-7	HOOC- CH ₂ -		R	2.48 (dd, J=6.9, 16.2Hz, 1H), 2.65 (dd, J=6, 16.2Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.65 (m, 1H), 12.74 (br s, 2H)
92	B-8	HOOC- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 12.50 (br s, 2H)
93	B-9	(Indole-3-yl)methyl		R	2.91 (dd, J=8.1, 14.4Hz, 1H), 3.12 (dd, J=6.3, 14.4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.93-7.18 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
94	B-10	Bn		R	2.76 (dd, J=4.2, 13.5Hz, 1H), 3.01 (dd, J=5.4, 13.5Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.28 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.72 (br, 1H), 12.91 (br, 1H)
95	B-11	H			3.72 (s, 2H), 7.48 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
96	B-12	Me		R	1.23 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.88 (q, J=7.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 12.84 (br, 1H)

表 16

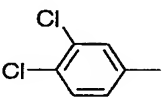
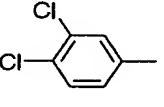
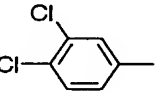
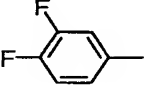
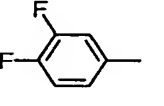
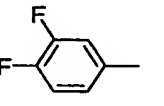
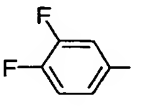
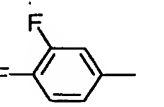
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
97	B-13	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.61 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.28 (br, 1H), 12.78 (br, 1H)
98	B-14	i-Bu		R	0.78 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.46 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)
99	B-15	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.69-1.95 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.32-2.45 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 7.46 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (J=1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
100	B-16	Bn		R	2.75 (dd, J=9.9, 13.8Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.8Hz, 1H), 3.96 (br s, 1H), 7.16-7.31 (m, 7H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H), 12.91 (br s, 1H)
101	B-17	Bn		S	2.75 (dd, J=9.9, 14.1Hz, 1H), 3.01 (dd, J=4.8, 13.5Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 7.16-7.31 (m, 7H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.78 (br s, 1H), 12.90 (br s, 1H)
102	B-18	Me		R	1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.46 (d, J= 3.6Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.56 (d, J= 3.6Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.1, 12Hz, 1H), 8.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
103	B-19	Me		S	1.17 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.71-7.84 (m, 5H), 8.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
104	B-20	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.02 (m, 1H), 3.62 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.44-7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.53 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)

表 17

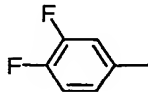
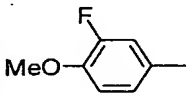
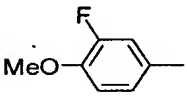
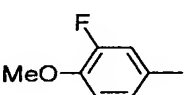
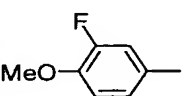
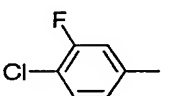
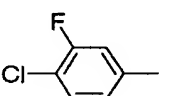
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
105	B-21	i-Bu		R	0.78 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.44 (dd, J=6.0, 7.2 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 3.76 (br s, 1H), 7.44 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.63 (br-s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
106	B-22	Bn		R	2.74 (dd, J=9.9, 13.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 8H), 7.43 (m, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 11.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.95 (br s, 1H)
107	B-23	H			3.70 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.51 (dd, J=1.8, 11.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.80 (br s, 1H)
108	B-24	Me		R	1.22 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.39-7.54 (m, 4H), 8.60 (d, J=6.3 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
109	B-25	i-Bu		R	0.77 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.25 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.60 (br, 1H), 12.80 (br, 1H)
110	B-26	Bn		R	2.74 (dd, J=9.9, 13.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.27 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=0.9, 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.96 (br s, 1H)
111	B-27	Me		R	1.23 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.83 (q, J=7.2 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H)

表 18

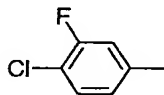
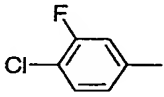
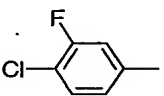
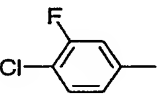
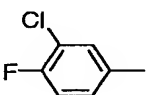
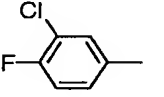
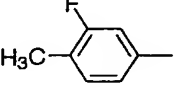
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
112	B-28	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 3.60 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.53 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H)
113	B-29	HOOC-CH ₂ -		R	2.49 (dd, J=6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=6.3, 16.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.55 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H), 12.72 (br s, 2H)
114	B-30	4-OH-Bn		R	2.64 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.88 (d, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=1.8, 9.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H)
115	B-31	i-Bu		R	0.76 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.44 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.62 (m, 1H), 3.75 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.53 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 10.2 Hz, 1H), 8.60 (br s, 1H), 12.78 (br s, 1H)
116	B-32	Bn		R	2.75 (dd, J=10.2, 13.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 5H), 7.27 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.53 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.92 (dd, J=1.5, 7.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.94 (br s, 1H)
117	B-33	HO-CH ₂ -		R	3.52-3.62 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.49 (dd, J=0.9, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.1, 10.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J=9.0 Hz, 1H)
118	B-34	Bn		R	2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 5H), 7.26 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 8.77 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.93 (br s, 1H)

表 19

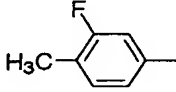
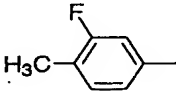
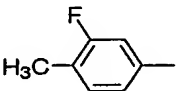
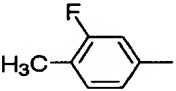
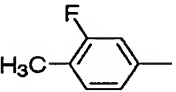
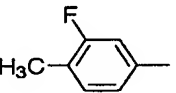
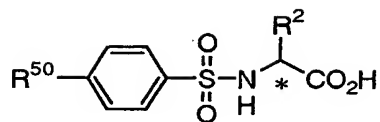
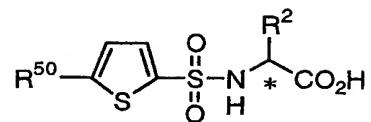
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
119	B-35	Bn		S	2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.75 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.15-7.44 (m, 10H), 8.77 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.93 (br s, 1H)
120	B-36	Me		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.61 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.51 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
121	B-37	i-Pr		R	1.22 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.88 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.54 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
122	B-38	i-Bu-		R	0.78 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.76 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.51 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
123	B-39	HO-CH ₂ -		R	2.28 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.54 (d, J=0.6, 4.2 Hz, 1H), 8.51 (d, 7.8 Hz, 1H),
124	B-40	(5-Fluoro-indole-3-yl)methyl-		R	2.29 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.88 (dd, J=9.0, 14.7 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=5.4, 14.7 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 6.88 (dt, J=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.12-7.44 (m, 9H), 8.68 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 12.80 (br s, 1H)

表 20



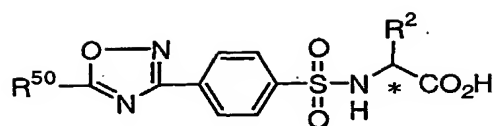
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
125	C-1	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 8.05 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)
126	C-2	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.54 (dd, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 8.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
127	C-3	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (dd, J=6.3, 9.3 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H)
128	C-4	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.3, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51-7.71 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
129	C-5	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.55 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H)
130	C-6	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.72-2.87 (m, 4H), 3.55 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H)

表 21



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
131	D-1	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.73 (br s, 1H)
132	D-2	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.74 (br s, 1H)
133	D-3	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.62 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 3H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.75 (br s, 1H)
134	D-4	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.63 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J=0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.69 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.75 (br s, 1H)

表 22



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
135	E-1	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.54 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
136	E-2	Bn		S	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (d, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J=5.1, 8.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 7.10-7.23 (m, 6H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J=1.5, 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
137	E-3	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
138	E-4	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.23 (d, 8.7 Hz, 2H), 8.26 (m, 1H), 12.75 (br s, 1H)
139	E-5	i-Bu-		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.39 (m, 1H)
140	E-6	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.68-1.94 (m, 2H), 2.26-2.50 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.42 (m, 1H)

表 23

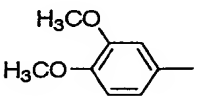
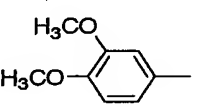
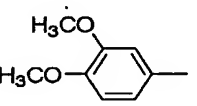
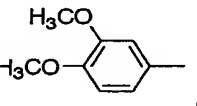
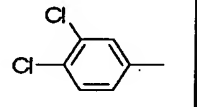
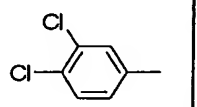
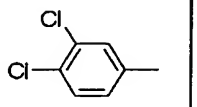
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
141	E-7	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.54 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
142	E-8	Bn		S	2.75 (dd, J=9.3,13.8Hz, 1H), 2.98 (d, J=5.7,13.8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (dt, J=5.4,8.7Hz, 1H), 7.10-7.23 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.1Hz, 2H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.83 (dd, J=2.1,8.4Hz, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 8.51 (d, J=9.3Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
143	E-9	Me		R	(d, J=7.2 Hz, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.10, 8.40 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.9 Hz, 2H), 8.27 (d, 6.9 Hz, 2H), 8.40 (br, 1H)
144	E-10	i-Pr		R	(d, J=6.9 Hz, 6H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), J=7.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.1, 8.47Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.10 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.10 Hz, 2H), 12.6 (br, 1H)
145	E-11	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 5H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
146	E-12	Bn		S	2.74 (dd, J=9.6,13.8Hz, 1H), 2.99 (d, J=5.4,13.8Hz, 1H), 3.96 (dt, J=5.1,9.3Hz, 1H), 7.09-7.23 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.18 (dd, J=2.1,8.4Hz, 1H), 8.40 (d, J =2.1Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.7Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
147	E-13	Me		R	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, 8.4 Hz, 2H), 8.17 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.40 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H)

表 24

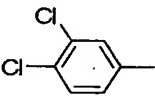
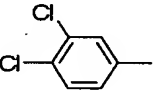
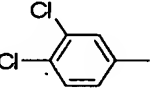
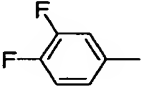
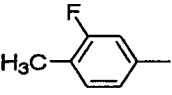
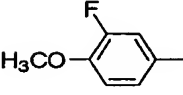
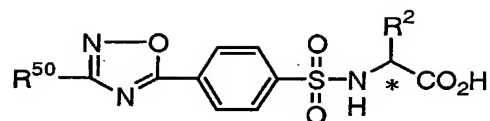
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
148	E-14	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.40 (d, J=1.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
149	E-15	i-Bu-		R	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.41 (d, J=2.1 Hz, 1H),
150	E-16	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.68-1.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.49 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.41 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H)
151	E-17	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 5H), 7.73-7.83 (m, 3H), 7.99-8.15 (m, 3H), 8.29 (dd, J=1.8, 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
152	E-18	i-Pr		R	0.81 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 7.62 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.90-8.03 (m, 4H), 8.21-8.33 (m, 3H), 12.65 (br s, 1H)
153	E-19	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.59 (t, J=6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.96-8.08 (m, 4H), 8.21-8.32 (m, 3H), 12.60 (br s, 1H)

表 25



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
154	F-1	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 7.10-7.25 (m, 6H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.87 (br s, 1H)
155	F-2	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.5, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H)
156	F-3	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.87 (br s, 1H)
157	F-4	Me			(d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=1.80, 8.70 Hz, 2H), 8.48 (br, 1H)
158	F-5	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.00 (m, 1H), 3.60 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, 8.7 Hz, 2H), 8.08 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 1H)
159	F-6	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 3H), 8.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.36 (br, 1H), 12.66 (br, 1H)

表 26

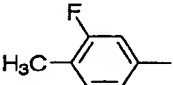
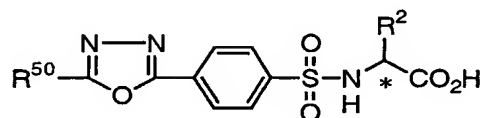
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
160	F-7	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 7.55 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.2, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.31-8.44 (m, 3H), 12.64 (br s, 1H)

表 27



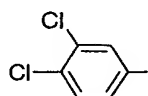
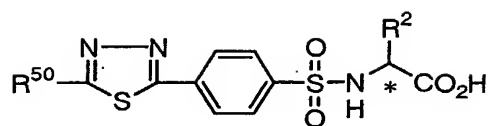
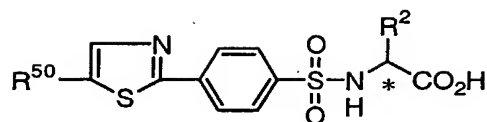
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
161	G-1	Me		R	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.14 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.41 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.72 (br s, 1H)

表 28



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
162	H-1	Me		R	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 8.16-8.23 (m, 2H), 8.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.74 (br s, 1H)
163	H-2	Me		R	1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.04 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.73 (br s, 1H)
164	H-3	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.70 (dt, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 3H), 8.13-8.24 (m, 3H), 8.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
165	H-4	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.31 (d, J=2.1 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)

表 29



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
166	I-1	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.72 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
167	I-2	Me		S	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.72 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
168	I-3	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 3H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.66 (br s, 1H)
169	I-4	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H)
170	I-5	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.10-8.20 (m, 3H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.57 (br s, 1H)
171	I-6	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.66-1.90 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.49 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10-8.20 (m, 3H), 8.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.80 (br s, 1H)
172	I-7	HOOC- CH ₂ -		R	2.47 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10-8.18 (m, 3H), 8.40 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.68 (br s, 2H)

表 30

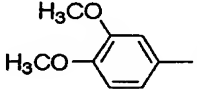
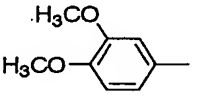
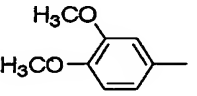
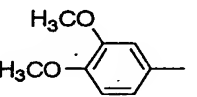
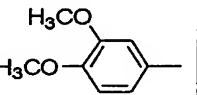
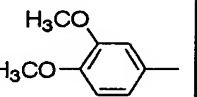
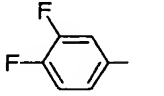
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
173	I-8	i-Pr		R	0.83 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.96 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)
174	I-9	Bn		R	2.70 - 3.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.23 (m, 5H), 7.27 (dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.4Hz, 1H)
175	I-10	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
176	I-11	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.30 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
177	I-12	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.67-1.92 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.46 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.08-8.26 (m, 2H), 8.32 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.78 (br s, 1H)
178	I-13	HOOC- CH ₂ -		R	2.46 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=6.3, 16.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 12.67 (br s, 2H)
179	I-14	Bn		R	2.73 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 5H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.94-8.00 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H)

表 31

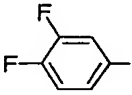
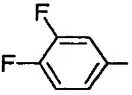
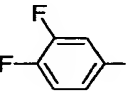
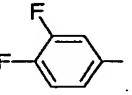
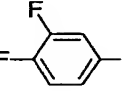
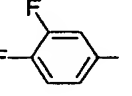
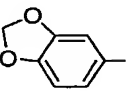
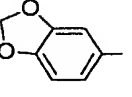
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
180	I-15	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.88-8.02 (m, 3H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.32 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H)
181	I-16	i-Pr		R	0.81 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.87-8.02 (m, 3H), 8.08-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
182	I-17	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.87-8.02 (m, 3H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H)
183	I-18	HOOC-CH ₂ -		R	2.24 (dd, J=6.9, 16.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, J=6.9, 16.5 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 3H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.16 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 12.30 (br s, 2H)
184	I-19	MeS-CH ₂ -CH ₂ -		R	1.68-1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.87-8.02 (m, 3H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)
185	I-20	(Indole-3-yl)methyl		R	2.88 (dd, J=8.7, 14.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.7, 14.4 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53-7.65 (m, 4H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.78 (s, 1H)
186	I-21	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 5H), 7.23 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
187	I-22	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.30 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)

表 32

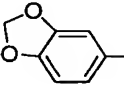
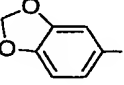
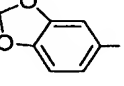
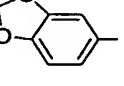
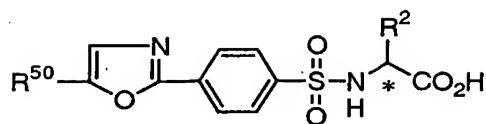
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
188	I-23	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)
189	I-24	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.30-1.55 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H)
190	I-25	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.66-1.92 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
191	I-26	HOOC- CH ₂ -		R	2.46 (dd, J=6.9, 16.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.3, 16.5 Hz, 1H), 4.11 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 12.62 (br s, 2H)

表 33



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
192	J-1	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
193	J-2	Me		S	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
194	J-3	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H)
195	J-4	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.26-8.33 (m, 2H), 12.63 (br s, 1H)
196	J-5	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.5, 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
197	J-6	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.68-1.93 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H)

表 34

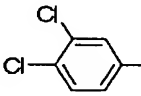
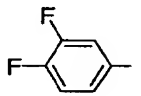
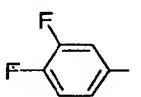
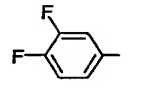
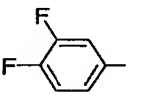
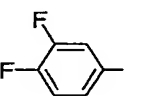
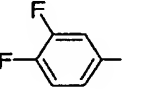
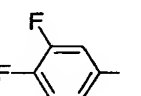
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
198	J-7	HOOC- CH ₂ -		R	2.46 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.3, 16.5 Hz, 1H), 4.11 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.42 (br s, 1H), 12.60 (br s, 2H)
199	J-8	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J=10.5 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
200	J-9	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.26-8.42 (m, 3H), 12.40 (br s, 1H)
201	J-10	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.16-8.33 (m, 3H), 12.55 (br s, 1H)
202	J-11	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.36-1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)
203	J-12	HOOC- CH ₂ -		R	2.46 (dd, J=6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.3, 16.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.43 (br s, 1H), 12.63 (br s, 2H)
204	J-13	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.64-1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.46 (m, 2H), 3.89 (dd, J=4.5, 8.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.26-8.48 (m, 3H)
205	J-14	(Indole-3-yl)methyl		R	2.86 (dd, J=9.3, 14.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=5.4, 14.7 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 6.84-6.94 (m, 2H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 4H), 8.40 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 12.72 (br s, 1H)

表 35

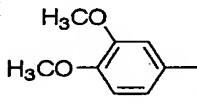
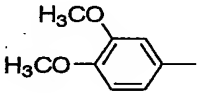
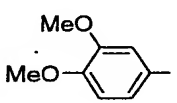
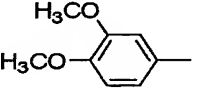
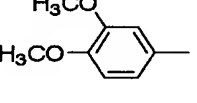
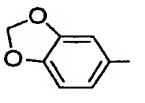
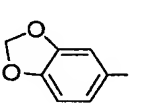
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
206	J-15	Me		R	1.18 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
207	J-16	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.17-8.28 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)
208	J-17	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H), 12.51 (br s, 1H)
209	J-18	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.66-1.92 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.25-2.49 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
210	J-19	HOOC- CH ₂ -		R	2.43 (dd, J=6.9, 16.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.0, 16.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 7.10 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.41 (br s, 1H), 12.63 (br s, 2H)
211	J-20	Bn		R	2.75 (dd, J=9.0, 13.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.41 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.41 (br s, 1H), 12.71 (br s, 1H)
212	J-21	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)

表 36

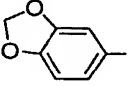
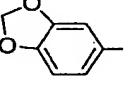
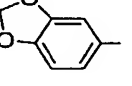
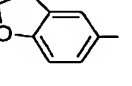
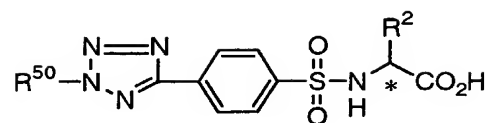
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
213	J-22	i-Pr		R	0.80 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.20 (br s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 12.62 (br s, 1H)
214	J-23	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.35-1.55 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)
215	J-24	MeS- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.66-1.92 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.36 (br s, 1H), 12.81 (br s, 1H)
216	J-25	HOOC- CH ₂ -		R	2.46 (dd, J=6.6, 16.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.6, 16.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 12.62 (br s, 2H)

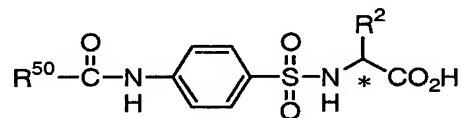
表 37



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
217	K-1	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.19 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.33-8.38 (m, 2H), 8.45 (d, J=2.7 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)

5

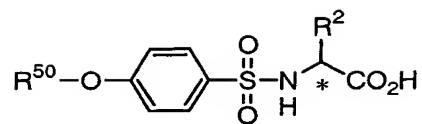
表 38



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
218	L-1	i-Pr		R	0.79 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 3.51 (dd, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.84-7.96 (m, 4H), 8.05 (m, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H)

10

表 39



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁵⁰	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
219	M-1	i-Pr		R	0.81 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.94 (m, 1H), 3.50 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)

本発明化合物について以下の試験を行なった。

試験例 1 MMP の単離と精製

MMP-1 は (株) ヤガイ (山形県山形市富神台 8 番地) より購入した。

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

- 5 MMP-8 は市販の Human Bone Marrow cDNA を用いて、PCR によって Catalytic domain (⁹⁹Phe~²⁶²Gly) を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99A にクローニングし、IPTG (Isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した (Thau F. Ho, M. Walid Qoronfleh, Robert C. Wahl, Trica A. Pulvino, Karen J. Vavra, Joe Falvo Tracey, M. Banks, Patricia G. Brake and Richard B. Ciccarelli : Gene expression, purification and characterization of recombinant human neutrophil collagenase. Gene 146, (1994) 297-301、本資料を若干改変し調製した)。不溶性画分からの MMP-8 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィーにより単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型 MMP-8 を得た。
- 10

- MMP-9 は Y.Okada et al. (Yasunori Okada, Yukio Gonoji, Katsumi Naka, Katsuro Tomita, Isao Nakanishi, Kazushi Iwata, Kyoko Yamashita, and Taro Hayakawa. Matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties J. Biol. Chem 1992, 267, 21712-21719) 及びその他の方法 [1) Yasunori Okada, Tatsuhisa Morodomi, Jan J. Enghild, Ko Suzuki, Atsushi Yasui, Isao Nakanishi, Guy Salvesen and Hideaki Nagase Matrix metalloproteinase 2 from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor and enzymatic properties. Eur. J. Biochem. 1990, 194, 721-730, 2) Robin V. Ward, Rosalind M. Hembry, John J. Reynolds and Gillian Murphy The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 from its 72kDa progelatinase complex. Biochem. J. 1991, 278, 179-187] を組み合わせて単離、精製した。即ち、Human fibrosarcoma ATCC HT1080 を 10% Fetal calf serum (FCS)
- 20
- 25

を含む Dulbecco's Modified Medium (DMEM) で 37°C、48hrs (5%) 培養し Confluent にする。Confluent Cell は FCS を除いた DMEM で更に培養を行なう (2nd)。この培養時、MMP-9 を得る為には DMEM 中に 50ng/ml の Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA) を加える。TPA 処理培養液を遠心し (3000 rpm、
5 15 min)、上清を限外濾過 (UP-20、Toyo) で 約 450ml に濃縮した。この濃縮物を Gelatin-Sepharose、Concanavalin A-Sepharose 次に、MMP-9 画分を透析、限外濾過 (UP-20、Toyo) で濃縮し、Sephacryl S-200、Green A matrix に吸着溶出し TIMP との分離を行なう。次いで、Procollagenase を TPCK-Trypsin (Final conc. 3 μ g / 50 μ React.Mix) で活性化した。

10 MMP-12 は Human Placenta Total RNA から RT-PCR により Catalytic domain(¹⁰⁰Phe~²⁶³Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99AHE にクローニングし、IPTG (Isopropyl- β -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。不溶性画分から MMP-12 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メ
15 タルキレートクロマトグラフィー (Ni Chelateing Sepharose) により単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型 MMP-12 を得た。

MMP-13 は IL-1、TNF 刺激したヒト軟骨由来癌細胞 SW1353 から mRNA を調製した。RT-PCR により Catalytic domain(¹⁰⁴Tyr~²⁶⁷Gly)を増幅した。これを His タグ、
20 エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99AHE にクローニングし、IPTG (Isopropyl- β -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。不溶性画分から MMP-13 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィー (Ni Chelateing Sepharose) により単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素
25 のリフォールディングを行い、活性型 MMP-13 を得た。

試験例 2 各種 MMP の酵素阻害活性の測定方法

MMP の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases : FEBS LETT., 296, (1992), 263-266 の方法に準じた。基

- 5 質 : MOCAC-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂ は Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

(A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤

(B) 基質(合成基質)、阻害剤

- 10 (C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)

(D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC₅₀ は阻害(%)が 50%になる濃度を示す。

- 15 上記の方法により測定した阻害活性を表 40～表 43 に示した。

表 40

化合物 No.	MMP-1 (μ M)	MMP-2 (μ M)	MMP-8 (μ M)	MMP-9 (μ M)	MMP-12 (μ M)	MMP-13 (μ M)
A-1	>10	0.751	0.321	2.070	0.0352	1.116
A-2	>10	2.737	0.154	7.522	0.0257	1.124
A-3	>10	0.825	0.494	2.407	0.0445	0.859
A-5	>10	0.869	0.322	2.39	0.0577	0.365
A-6	>10	1.35	0.388	7.81	0.0641	1.12
A-9	>10	0.0103	0.0300	0.184	0.0127	0.147
A-10	>10	0.0227	0.00522	0.152	0.00283	0.0304
A-11	>10	0.0131	>10	>10	0.0142	0.243
A-12	>10	0.336	>10	>10	0.0201	0.419
A-13	>10	0.0757	0.674	0.546	0.00954	0.543
A-14	>10	0.573	0.858	1.808	0.0121	0.821
A-21	>10	0.0585	0.098	0.342	0.0146	0.168
A-24	>10	0.0417	0.0469	0.367	0.0114	0.208
A-25	>10	0.224	0.0278	0.862	0.00563	0.254
A-28	>10	0.00968	0.126	0.128	0.00285	0.0617
A-29	>10	0.0293	0.057	0.275	0.00281	0.0704
A-30	>10	0.00607	0.146	0.131	0.00222	0.0931
A-31	>10	0.0530	0.117	0.451	0.00293	0.132
A-32	>10	0.00840	0.0616	0.124	0.00266	0.0852
A-33	>10	0.0333	0.0287	0.233	0.00123	0.0625
A-43	8.534	0.0308	0.0227	0.164	0.00107	0.0548
A-44	>10	0.0191	0.151	0.0420	0.00409	0.0751
A-45	>10	0.0483	0.101	0.148	0.00562	0.120
A-46	>10	0.00807	0.146	0.0215	0.00319	0.106
A-47	>10	0.0848	0.138	0.101	0.00408	0.346
A-48	>10	0.116	0.0476	0.0231	0.00290	0.0755
A-49	>10	0.0403	0.0275	0.0493	0.00133	0.101
A-50	>10	0.0497	0.417	>10	0.0103	0.415
A-51	>10	0.0472	0.0340	0.0408	0.00110	0.0696
A-52	>10	0.0188	0.122	0.0474	0.00350	0.141
A-53	>10	0.0763	0.0656	0.0821	0.00290	0.137
A-54	>10	0.0507	0.231	0.0762	0.00938	0.201
A-55	>10	0.0931	0.0702	0.0910	0.00311	0.165
A-56	>10	0.0107	0.120	0.0266	0.00261	0.105
A-57	>10	0.0804	0.111	0.121	0.00436	0.221
A-58	>10	0.0532	0.386	0.108	0.00721	0.288
A-60	—	0.0208	0.0557	0.0522	0.00233	0.128
A-61	—	0.0941	0.0400	0.0878	0.00348	0.199
A-62	—	0.00468	0.127	0.0143	0.00210	0.0476
A-63	—	0.0763	0.0345	0.0705	0.00175	0.125
A-68	>10	0.0116	0.132	0.0435	0.00730	0.0597
A-69	>10	0.0239	0.102	0.209	0.00945	0.0990
A-70	>10	0.00655	0.186	0.0260	0.00535	0.0955
A-71	>10	0.0580	0.142	0.115	0.00707	0.219

表 41

化合物 No.	MMP-1 (μ M)	MMP-2 (μ M)	MMP-8 (μ M)	MMP-9 (μ M)	MMP-12 (μ M)	MMP-13 (μ M)
A-72	>10	0.00570	0.046	0.0296	0.00459	0.0689
A-73	>10	0.0252	0.0286	0.0682	0.00217	0.0696
A-74	>10	0.0234	0.251	0.134	0.0189	0.362
A-75	>10	0.0286	0.0323	0.0539	0.00229	0.0911
A-77	>10	0.0738	0.0799	0.133	0.00713	0.184
A-78	>10	0.0105	0.0899	0.0602	0.00506	0.119
A-79	>10	0.0434	0.0564	0.116	0.00405	0.141
A-80	>10	0.00644	0.0964	0.0290	0.00725	0.112
A-83	—	0.00285	0.106	0.0191	0.00357	0.0449
A-84	—	0.324	2.978	8.193	0.0418	1.085
B-4	>10	1.291	0.207	3.780	0.0342	1.556
B-10	>10	0.383	0.586	1.86	0.0219	0.576
B-12	>10	0.280	0.717	0.415	0.0219	1.25
B-13	>10	0.214	0.223	0.432	0.00862	0.689
B-14	>10	0.914	1.029	1.550	0.0475	2.516
B-15	>10	0.411	0.476	0.993	0.0179	1.861
B-16	>10	0.157	0.0506	0.202	0.0302	0.214
B-18	>10	0.123	0.0983	0.519	0.0395	0.573
B-19	>10	0.319	0.119	1.344	0.0139	0.535
B-22	>10	0.0210	0.0416	0.134	0.00437	0.0566
B-24	>10	0.0247	0.130	0.172	0.00831	0.198
B-25	>10	0.0365	0.242	0.417	0.00792	0.247
B-26	>10	0.0404	0.0860	0.0578	0.00731	0.116
B-27	>10	0.0332	0.166	0.0322	0.0093	0.381
B-28	>10	0.0238	0.0277	0.0263	0.00238	0.154
B-29	>10	0.170	0.233	0.139	0.0200	0.588
B-30	>10	0.00548	0.0400	0.0258	0.00391	0.0631
B-31	>10	0.103	0.121	0.0899	0.0126	0.390
B-32	>10	0.498	0.190	1.726	0.0442	0.676
B-34	>10	0.0187	0.0442	0.0547	0.00699	0.0604
B-36	>10	0.0204	0.118	0.0390	0.0107	0.256
B-37	>10	0.0112	0.0173	0.0273	0.00312	0.0583
B-38	>10	0.0487	0.0892	0.207	0.0138	0.333
C-1	>10	0.0162	0.0988	2.452	0.0820	0.103
C-2	>10	0.122	0.0283	2.593	0.0502	0.147
C-3	>10	0.0444	0.0241	2.719	0.0158	0.202
D-1	>10	0.0326	0.0184	1.173	0.0264	0.145
D-3	>10	0.041	0.030	2.032	0.0441	0.209
E-1	>10	0.00361	0.0222	0.0489	0.00555	0.0195
E-2	>10	0.0202	0.0855	0.113	0.0224	0.0486
E-3	>10	0.00443	0.0442	0.0766	0.0108	0.0325
E-11	>10	0.0131	0.112	0.175	0.00865	0.0950
E-17	>10	0.00834	0.0385	0.232	0.0091	0.0458
F-1	>10	0.00898	0.123	0.104	0.0367	0.0429
F-6	—	0.0206	0.696	0.388	0.0250	0.151

表 42

化合物 No.	MMP-1 (μ M)	MMP-2 (μ M)	MMP-8 (μ M)	MMP-9 (μ M)	MMP-12 (μ M)	MMP-13 (μ M)
G-1	>10	0.0225	0.450	0.645	0.0299	0.410
H-2	>10	0.00737	0.393	0.363	0.0218	0.067
I-1	>10	0.000938	0.0236	0.0427	0.00105	0.00667
I-3	ND	0.000785	0.0132	0.0206	0.000813	0.00419
I-5	>10	0.0108	0.112	0.235	0.00827	0.0482
I-6	ND	0.00226	0.0243	0.0814	0.00164	0.0135
I-7	>10	0.00531	0.0468	0.137	0.00281	0.0154
I-10	>10	0.0277	0.131	0.139	0.0216	0.0379
I-11	>10	0.174	0.316	0.466	0.0514	0.145
I-12	>10	0.0481	0.0875	0.125	0.0171	0.0431
I-13	>10	0.191	0.252	0.514	0.0586	0.0978
I-15	ND	0.000975	0.0336	0.0359	0.00247	0.0201
I-16	ND	0.00128	0.0135	0.0218	0.00215	0.0158
I-17	>10	0.00765	0.0584	0.104	0.00923	0.0716
I-18	ND	0.00705	0.0517	0.113	0.110	0.0464
I-19	ND	0.00196	0.0286	0.0402	0.00234	0.0239
I-20	>10	0.000728	0.0237	0.0149	0.00201	0.0716
I-21	>10	0.00312	0.0378	0.0457	0.00405	0.0103
I-22	>10	0.00124	0.0308	0.424	0.00244	0.00650
I-23	>10	0.000988	0.0101	0.0230	0.00168	0.00522
I-24	>10	0.00685	0.0552	0.154	0.00982	0.0271
I-25	>10	0.00210	0.0247	0.0518	0.00258	0.00921
I-26	>10	0.00875	0.0563	0.153	0.00725	0.0183
J-1	ND	0.00179	0.0190	0.0438	0.000868	0.0180
J-3	>10	0.00382	0.194	0.0431	0.00126	0.0169
J-4	ND	0.00206	0.00606	0.0287	0.000517	0.0127
J-5	ND	0.0153	0.0472	0.231	0.00291	0.0904
J-6	ND	0.00535	0.0156	0.108	0.00143	0.0313
J-7	ND	0.00626	0.0289	0.201	0.00249	0.0408
J-8	ND	0.00638	0.0383	0.111	0.00283	0.0373
J-9	ND	0.00947	0.129	0.214	0.00505	0.131
J-10	ND	0.00960	0.0323	0.136	0.00335	0.0958
J-11	ND	0.0525	0.153	0.646	0.0154	0.290
J-12	ND	0.0567	0.142	0.559	0.0173	0.333
J-13	ND	0.0180	0.0615	0.284	0.00443	0.148
J-14	>10	0.00265	0.0263	0.0924	0.00225	0.0223
J-15	>10	0.00863	0.00981	1.557	0.0171	0.0373
J-16	>10	0.00681	0.00447	0.635	0.00305	0.0127
J-17	>10	0.0257	0.0173	3.560	0.0338	0.116
J-18	>10	0.0189	0.0109	2.549	0.0189	0.0628
J-19	>10	0.0292	0.0126	4.453	0.0282	0.0863
J-20	>10	0.00275	0.00680	0.0384	0.00112	0.00641
J-21	>10	0.00240	0.0146	0.0813	0.00194	0.0117
J-22	>10	0.00181	0.00383	0.0310	0.000735	0.00695
J-23	>10	0.0118	0.0251	0.168	0.00416	0.0335

表 43

化合物 No.	MMP-1 (μ M)	MMP-2 (μ M)	MMP-8 (μ M)	MMP-9 (μ M)	MMP-12 (μ M)	MMP-13 (μ M)
J-24	>10	0.00400	0.00728	0.0631	0.00124	0.0116
J-25	>10	0.0106	0.0191	0.192	0.00413	0.0228
K-1	>10	0.00366	0.0292	0.0370	0.00392	0.0408
M-1	>10	0.0316	0.0133	1.243	0.0615	0.190

製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

- 15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

20	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
			100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

25 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
----	-----------------	-------

乳糖	90 mg
コーンスターチ	42 mg
<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>
	150 mg

- 5 式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 4

- 10 硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg / カプセル)
式 (I) で表わされる化合物	250
デンプン (乾燥)	200
15 ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460 mg

製剤例 5

式 (I) で表わされる化合物 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

	式 (I) で表わされる化合物	80 mg
20	デンプン	59 mg
	微結晶性セルロース	59 mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
	合計	200 mg

- 25 式 (I) で表わされる化合物、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45 メッシュ U. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填する。

製剤例 6

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	90 mg
		微結晶セルロース	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>
			150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合
 10 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

製剤例 7

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

15		用量
		<u>(mg / 錠剤)</u>
	式 (I) で表わされる化合物	250
	セルロース (微結晶)	400
	二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
	ステアリン酸	<u>5</u>
20	合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

製剤例 8

式 (I) で表わされる化合物 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

25	式 (I) で表わされる化合物	60 mg
	デンプン	45 mg
	微結晶性セルロース	35 mg
	ポリビニルピロリドン (水中 10 % 溶液)	4 mg

ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
滑石	<u>1 m g</u>
合計	1 5 0 m g

- 5 式 (I) で表わされる化合物、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を 50 °C で乾燥して No. 18 メッシュ U. S. ふるいに通す。あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

製剤例 9

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
15 式 (I) で表わされる化合物	0 . 2 5
エタノール	2 5 . 7 5
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	<u>7 4 . 0 0</u>
合計	1 0 0 . 0 0

- 式 (I) で表わされる化合物とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、-30 °C に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例 10

式 (I) で表わされる化合物 225 mg を含む坐剤は次のように製造する：

25 式 (I) で表わされる化合物	2 2 5 m g
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2 0 0 0 m g</u>
合計	2 2 2 5 m g

式（I）で表わされる化合物をN o . 6 0 メッシュU . S . のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2 g の型に入れて冷却する。

製剤例 1 1

5 式（I）で表わされる化合物5 0 m gを含む懸濁剤は次のように製造する：

	式（I）で表わされる化合物	5 0 m g
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	5 0 m g
	シロップ	1 . 2 5 m l
	安息香酸溶液	0 . 1 0 m l
10	香料	q . v .
	色素	q . v .
	精製水を加え合計	5 m l

式（I）で表わされる化合物をN o . 4 5 メッシュU . S . のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

製剤例 1 2

静脈用製剤は次のように製造する：

	式（I）で表わされる化合物	1 0 0 m g
20	飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

製剤例 1 3

凍結乾燥製剤（1 バイアル）は次のように製造する：

	式（I）で表わされる化合物	1 2 7 m g
25	クエン酸ナトリウム2 水和物	3 6 m g
	マンニトール	1 8 0 m g

上記成分を式（I）で表わされる化合物の濃度が1 0 m g / gである注射液と

なるように水に溶解する。最初の凍結ステップを -40°C で3時間、熱処理ステップを -10°C で10時間、再凍結ステップを -40°C で3時間行う。その後、初回の乾燥ステップを 0°C 、 10 Pa で60時間、2回目の乾燥ステップを 60°C 、 4 Pa で5時間行う。このようにして凍結乾燥製剤を得ることができる。

5

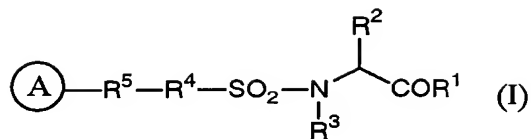
産業上の利用可能性

本発明に係るスルホンアミド誘導体は、メタロプロテアーゼ阻害作用、特にMP-2、8、9、12、および／または13の阻害作用を有することを見出した。

10

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



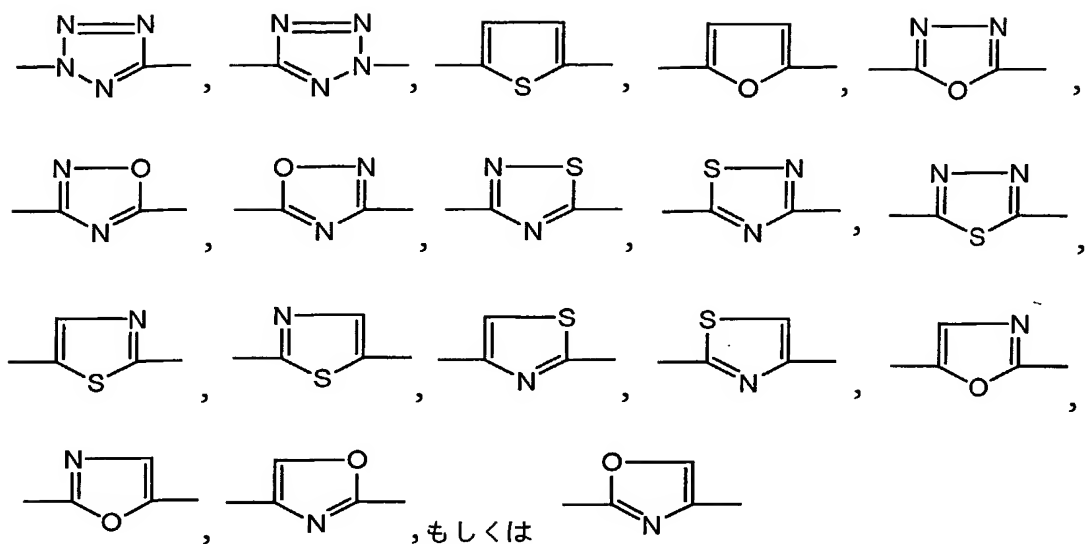
5 (式中、 R^1 はNHOH、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

R^2 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

10 R^3 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R^4 は置換されていてもよいアリレンまたは置換されていてもよいヘテロアリレン；

15 R^5 は単結合、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R^A)-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-NH-N=CH-$ または式：

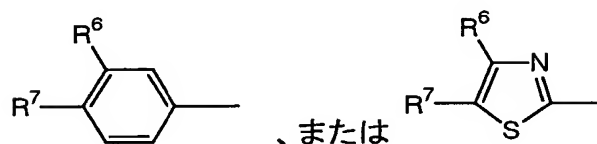


で表わされる基；

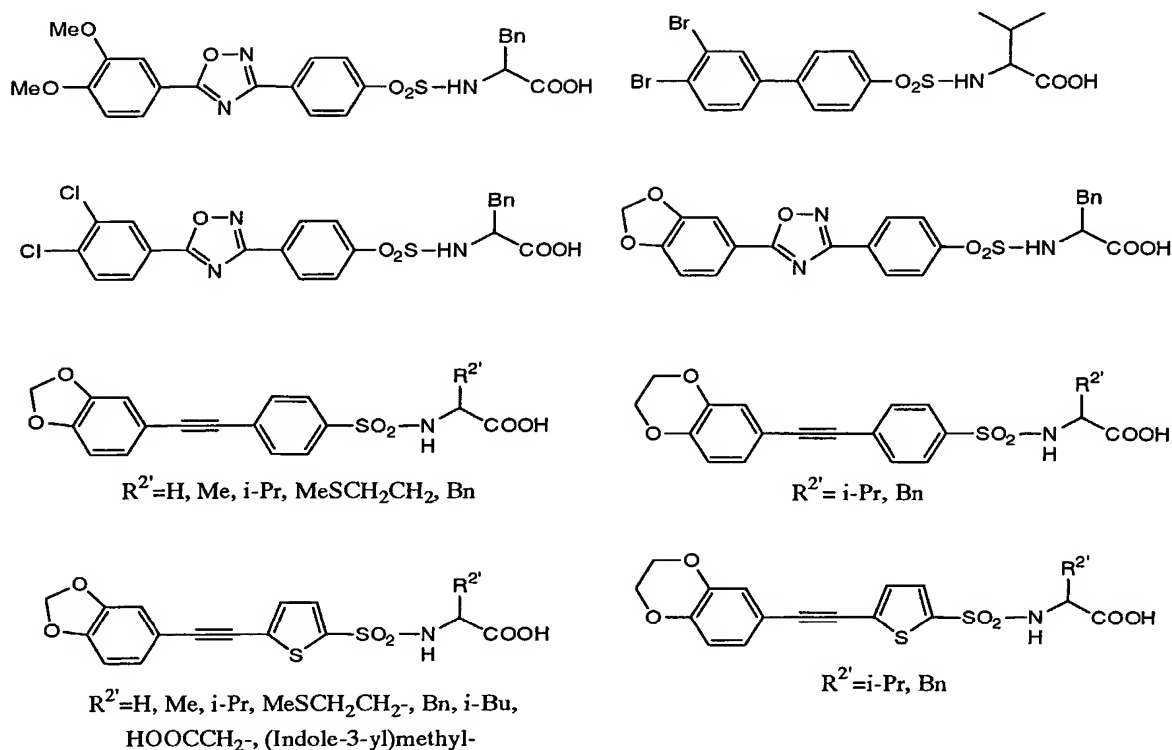
R^Aは水素原子または低級アルキル；

pは1または2；

5 Aは式：



- (式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アシル、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノであり；
- 10 またはR⁶およびR⁷は一緒になって—O—CH₂—O—、—O—CH₂—CH₂—O—、—(CH₂)₄—、または—S—C(=O)—NH—を形成してもよい)
- で表わされる基)で示される化合物(但し、次に示す化合物は除く



Me : メチル、Bn : ベンジル、i-Pr : イソプロピル、i-Bu : イソブチル、(Indole-3-yl)methyl : (インドール-3-イル)メチル)、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される

5 塩、またはそれらの溶媒和物。

2. R^2 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル(ここで置換基はヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイルもしくは低級アルキルチオ)、ヒドロキシで置換されていてもよいアリール、ヒドロキシで置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル(ここで置換基はヒドロキシ

10 もしくはハロゲン)である請求の範囲第1項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

3. R^2 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル(ここで置換基はヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイルもしくは低級アルキルチオ)、ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、ヒドロキシで置換されていてもよいベンジル、または置換されていてもよいインドール-3-イルメチル(ここで置換基はヒドロキシ

15 もしくはハロゲン)である請求の範囲第1項記載の化合物、その光学活性体、そ

のプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

4. R^2 が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、

5 カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチルである請求の範囲第1項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 5. R^1 がヒドロキシである請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

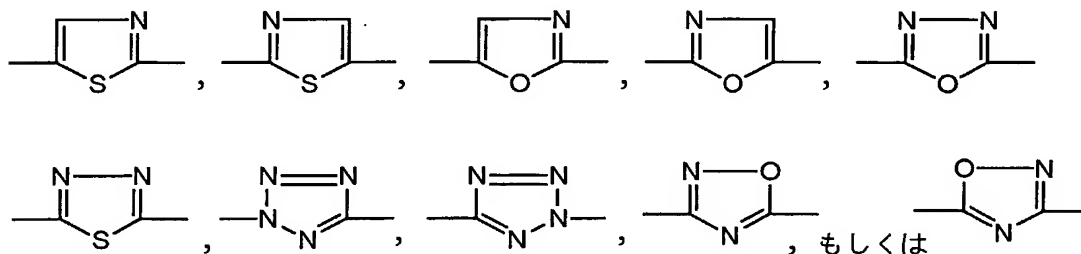
6. R^3 が水素原子である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、また

15 又はそれらの溶媒和物。

7. R^4 が1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイルである請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

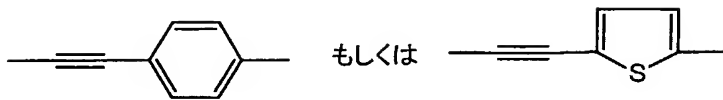
8. R^5 が単結合、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、また

20 は式：



で表わされる基である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

9. R^4 および R^5 の組合わせが式：

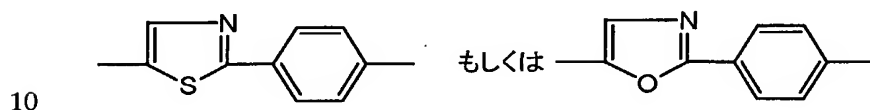


で表わされる基；

R^6 および R^7 がそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、
5 ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて
もよいアミノ、またはヒドロキシ

である請求の範囲第8項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、も
しくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10. R^4 および R^5 の組合わせが式：



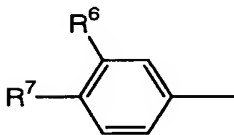
で表わされる基；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、
ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて
もよいアミノ、またはヒドロキシ、または

15 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を形成してもよい

である請求の範囲第8項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、も
しくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

11. A が式：



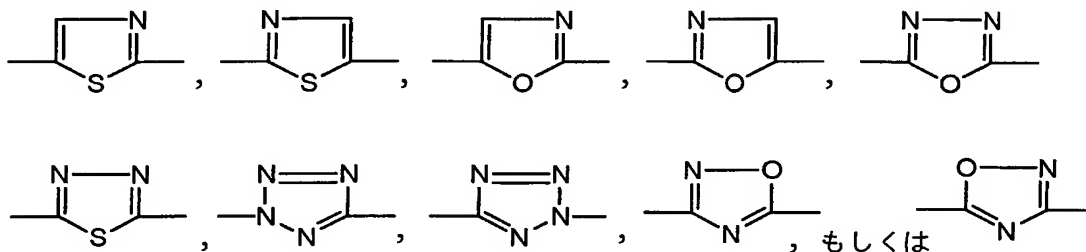
20 (式中、 R^6 および R^7 は請求の範囲第1項と同じ) で表わされる基である請求の
範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラ
ッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

12. R^2 が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カ

ルバモイルメチル、2-メチルチオエチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルまたは(5-フルオロ-インドール-3-イル)メチル；

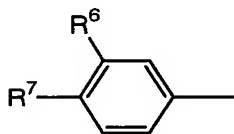
5 R^4 が1，4-フェニレンまたは2，5-チオフェンジイル；

R^5 が単結合、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、または式：



で表わされる基；

Aが式：



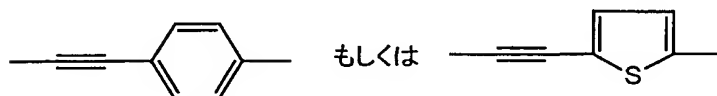
10

(式中、 R^6 および R^7 がそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ；

または R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 形成してもよい)で表わ

15 される基である請求の範囲第1項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

13. R^4 および R^5 の組合わせが式：



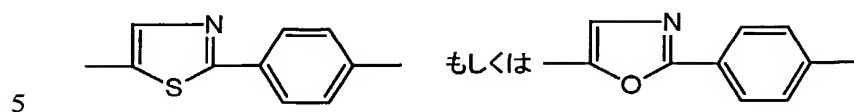
で表わされる基；

20 R^6 および R^7 がそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されてい

もよいアミノ、またはヒドロキシ

である請求の範囲第 1 2 項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

1 4 . R^4 および R^5 の組合わせが式 :



で表わされる基 ;

R^6 および R^7 はそれぞれ独立してハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、置換されていて
もよいアミノ、またはヒドロキシ、または

10 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を形成してもよい

である請求の範囲第 1 2 項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

1 5 . 請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 1 6 . 請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

1 7 . 請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

1 8 . 請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として
20 含有するマトリックスメタロプロテアーゼ 2、9 および 1 2 阻害剤。

1 9 . 請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ 2、8、9、1 2 および 1 3 阻害剤。

2 0 . 請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤。

25 2 1 . 慢性閉塞性肺疾患を治療するための医薬を製造するための請求の範囲第 1 項 ~ 第 1 4 項のいずれかに記載の化合物の使用。

22. 請求の範囲第1項～第14項のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、慢性閉塞性肺疾患による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C311/19, 311/29, 311/46, 323/59, A61K31/198, 31/36, 31/381, 31/41, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, A61K31/427, 31/433, 31/405, A61P11/00, 43/00, C07D257/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C311/19, 311/29, 311/46, 323/59, A61K31/198, 31/36, 31/381, 31/41, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, A61K31/427, 31/433, 31/405, A61P11/00, 43/00, C07D257/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/72577 A2 (Novartis A.-G.), 19 September, 2002 (19.09.02), (Family: none)	1-21
P, X	WO 02/28844 A1 (Shionogi & Co.), 11 April, 2002 (11.04.02), & AU 2001/92285 A	1-21
P, X	WO 01/86431 A (Shionogi & Co.), 08 November, 2001 (08.11.01), (Family: none)	1-21
P, X	WO 01/83461 A (Shionogi & Co.), 08 November, 2001 (08.11.01), (Family: none)	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20 January, 2003 (20.01.03)

Date of mailing of the international search report
12 February, 2003 (12.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11046

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/63194 A1 (Shionogi & Co.), 26 October, 2000 (26.10.00), & EP 1172361 A1 & US 6495578 B1	1-21
X	WO 98/32748 A1 (Hoffmann-La Roche A.-G.), 30 July, 1998 (30.07.98), & EP 958287 A1 & JP 201-523222 A	1-21
X	WO 97/44315 A1 (Warner-Lambert Co.), 27 November, 1997 (27.11.97), & EP 901466 A1 & JP 2000-511175 A	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11046

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 22 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11046

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 263/32, 271/06, 271/10, 277/26, 285/12, C07D317/56,
333/34, 409/12, 413/04, 417/04, 209/20, 409/04, 417/12, 413/12

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 263/32, 271/06, 271/10, 277/26, 285/12, C07D317/56,
333/34, 409/12, 413/04, 417/04, 209/20, 409/04, 417/12, 413/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C311/19, 311/29, 311/46, 323/59, A61K31/198, 31/36, 31/381, 31/41, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, A61K31/427, 31/433, 31/405, A61P11/00, 43/00, C07D257/04, 263/32, 271/06, 271/10, 277/26, 285/12, C07D317/56, 333/34, 409/12, 413/04, 417/04, 209/20, 409/04, 417/12, 413/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C311/19, 311/29, 311/46, 323/59, A61K31/198, 31/36, 31/381, 31/41, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, A61K31/427, 31/433, 31/405, A61P11/00, 43/00, C07D257/04, 263/32, 271/06, 271/10, 277/26, 285/12, C07D317/56, 333/34, 409/12, 413/04, 417/04, 209/20, 409/04, 417/12, 413/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/72577 A2 (Novartis A.-G.) 2002. 09. 19 (ファミリーなし)	1-21
P, X	WO 02/28844 A1 (Shionogi & Co.) 2002. 04. 11 & AU 2001/92285 A	1-21
P, X	WO 01/86431 A1 (Shionogi & Co.) 2001. 11. 08 (ファミリーなし)	1-21
P, X	WO 01/83461 A1 (Shionogi & Co.) 2001. 11. 08 (ファミリーなし)	1-21
X	WO 00/63194 A1 (Shionogi & Co.) 2000. 10. 26 & EP 1172361 A1 & US 6495578 B1	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 01. 03

国際調査報告の発送日

12.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

印

4 H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

2003-421390/39 B05 **SHIO 2001.10.26**
 SHIONOGI & CO LTD *WO 2003035610-A1
 2001.10.26 2001-330048(+2001JP-330048) (2003.05.01) C07C
 311/19, A61K 31/198, 31/36, 31/381, 31/405, 31/41, 31/421, 31/422,
 C07C 311/46, 311/29, C07D 317/56, 285/12, 277/26, 271/10, 271/06,
 263/32, 257/04, 209/20, 417/12, 417/04, 413/12, 413/04, 409/12, 409/04,
 333/34, C07C 323/59, A61K 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, A61P
 11/00, 43/00

New sulfonamide derivatives are matrix metalloproteinase inhibitors for treating e.g. chronic obstructive pulmonary disease (Jpn)

C2003-111037 N(AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ
 CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES
 FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG
 KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN
 MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG
 SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN
 YU ZA ZM ZW) R(AT BE BG CH CY CZ DE DK EA
 EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW
 MZ NL OA PT SD SE SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW)

Addnl. Data: WATANABE F, TAMURA Y

B(6-A2, 6-F2, 7-H, 10-A8, 14-A2, 14-C3, 14-C4, 14-C9, 14-D7C, 14-E8, 14-E10C, 14-E11, 14-F1, 14-F1G, 14-F2D, 14-F4, 14-F7, 14-G2D, 14-H1, 14-J1, 14-K1, 14-N1, 14-N3, 14-N6B, 14-N10, 14-N17C, 14-S1, 14-S4, 14-S6) .15

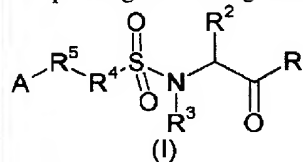
2002.10.24 2002WO-JP11046

NOVELTY

Sulfonamide derivatives (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION

Sulfonamide derivatives of formula (I) and their salts, solvates and prodrugs excluding compounds of formula (A)-(H) are new.



R₁ = NHOH, OH or OAlk;

|WO 2003035610-A+

Alk = lower alkyl;
 R₂, R₃ = H or optionally substituted Alk, aryl, aralkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;
 R₄ = optionally substituted arylene or heteroarylene;
 R₅ = bond, (CH₂)_p, CH=CH, CC, COCONH, N=N, NR_a, NHCONH, NHCO, O, S, SO₂, SO₂NH, SO₂NH-N=CH, tetrazole-2,5-diyl, tetrazole-3,5-diyl, thienyl-2,5-diyl, furan-2,5-diyl, 1,3,4-oxadiazole-2,5-diyl, 1,2,4-oxadiazole-3,5-diyl, 1,2,4-oxadiazole-5,3-diyl, 1,3,4-thiadiazole-2,5-diyl, 1,2,4-thiadiazole-3,5-diyl, 1,2,4-thiadiazole-5,3-diyl, thiazole-2,5-diyl, thiazole-5,2-diyl, thiazole-2,4-diyl, thiazole-4,2-diyl, oxazole-2,5-diyl, oxazole-5,2-diyl, oxazole-2,4-diyl or oxazole-4,2-diyl;
 R_a = H or Alk;
 p = 1 or 2;
 A = 3-R₆-4-R₇-phenyl or 3-R₆-4-R₇-thiazol-2-yl;
 R₆, R₇ = halo, Alk, cycloalkyl, lower alkyl, lower alkynyl, OAlk, lower alkenyloxy, SAlk, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, OH, COOH, COOAlk, CONH₂, acyl, acyloxy, NO₂, CN or optionally substituted amino; or
 R₆+R₇ = OCH₂O, OCH₂CH₂O, (CH₂)₄ or SCONH;
 R₂₁ = H, Me, i-Pr, CH₂CH₂SMe or benzyl;
 R₂₂ = i-Pr or benzyl; and

R₂₃ = H, Me, i-Pr, CH₂CH₂SMe, benzyl, i-Bu, CH₂COOH or indol-3-ylmethyl.

ACTIVITY

Respiratory-Gen.; Antiarthritic; Osteopathic; Ophthalmological; Virucide; Antirheumatic; Antibacterial; Anti-HIV; Antiarteriosclerotic; Vasotropic; Immunosuppressive; Anticoagulant; Thrombolytic; Neuroprotective; Antipsoriatic; Antidiabetic; Antiinflammatory; Nephrotropic; Cytostatic; Antipyretic; Hemostatic; Eating-Disorders-Gen.; Immunosuppressive; Protozoacide; Gastrointestinal-Gen.; Cardiant; Antiasthmatic; Antiulcer.

MECHANISM OF ACTION

Gelatinase-Inhibitor-A; Neutrophil-Collagenase-Inhibitor; Gelatinase-Inhibitor-B; Matrix-Metallo-Proteinase-Inhibitor-12; Matrix-Metallo-Proteinase-Inhibitor-13.

In assays a compound of formula (Ia) had the following IC₅₀ values (μM): MMP-1 (greater than 10), MMP-2 (0.0227), MMP-8 (0.00522), MMP-9 (0.152), MMP-12 (0.00283) and MMP-13 (0.0304).

USE

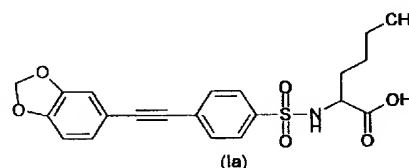
|WO 2003035610-A+/

2003-421390/39

As matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors, especially MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-12 and MMP-13 inhibitors for treating and preventing chronic obstructive pulmonary disease (claimed) arthritis deformans, rheumatoid arthritis, corneal ulcer, periodontitis, viral infections (such as HIV), arteriosclerosis, restenosis, toxemia, toxic shock, coronary thrombosis, blood vessel narrowing, multiple sclerosis, retinopathy, psoriasis, diabetes, nephritis, neuropathy, inflammation, osteoporosis, tumors, fevers, hemorrhage, anorexia, shock, autoimmune disorders, malaria, Crohn's disease, cardiac insufficiency, bronchial asthma, or gastric ulcer.

SPECIFIC COMPOUNDS

219 compounds of formula (Ia) are disclosed as compounds of formula (I) e.g. compound of formula (Ia).



ADMINISTRATION

Dosage is 0.1-100 (preferably 1-20) mg/kg/day orally.

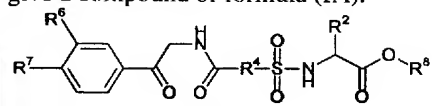
EXAMPLE

Bis(triphenylphosphine palladium (II) chloride (105 mg) copper iodide (39 mg) and triethylamine (0.63 ml) were added to a compound of formula (3) (596 mg) and dimethoxyphenylacetylene (252 mg) in dimethylformamide (6.0 ml) under argon and the mixture was stirred at 50°C for 24 hours. Work-up including silica gel chromatography gave 540 mg (83.5%) of a compound of formula (Ib), m.pt. 152-153°C.

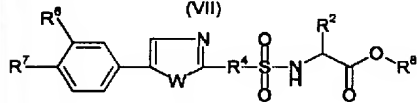
|WO 2003035610-A+/

TECHNOLOGY FOCUS-

Organic Chemistry - Preparation: Compounds of formula (I) are prepared e.g. by cyclizing a dione of formula (VII) and deprotecting to give a compound of formula (IA).



(VII)



(IA)

R₈ = carboxy protecting group.
(102pp2533DwgNo.0/0)

WO 2003035610-A/3